

PROCESO DE MULTI-MICROENCAPSULACIÓN CONTINUO PARA LA MEJORA DE LA ESTABILIDAD Y ALMACENAMIENTO DÉ INGREDIENTES BIOLÓGICAMENTE ACTIVOS.

5 **Objeto de la invención**

NOTAS

Uso de términos especiales

Una expresión que contenga "A, B y/o C" quiere decir que permite las combinaciones A, A +
10 B, B, C, A + C, B + C, A + B + C, así como sus permutaciones.

Abreviaturas.

La siguiente lista de abreviaturas consiste en términos comúnmente empleados en el campo de la invención.

15 W = agua

O = aceite

W/O = emulsión agua en aceite

O/W = emulsión aceite en agua

(W/O)/W = emulsión agua en aceite en agua

20 mc.= microcápsulas

mcn.= microencapsulación

i.a. = ingrediente(s) activo(s), en la presente invención supone(n) ingrediente(s) biológicamente activo(s), excepto cuando es evidente que se refiere a ingredientes no usados para funciones biológicas. El uso del singular o plural se deduce del texto.

25

UV = luz ultravioleta (incluye todas sus longitudes de onda)

FA = Ácido graso; de cadena larga (más de 6 carbonos)

SFA = ácido graso saturado

UFA = ácido graso insaturado

30 MUFA = ácido graso monoinsaturado (1 insaturación)

PUFA = ácido graso poliinsaturado (2 o más insaturaciones)

HUFA = ácido graso altamente insaturado (4 o más insaturaciones)

w-3 = ácido graso insaturado omega-3, esto es, que posee al menos una insaturación en el carbono 3, numerando la cadena carbonada desde el extremo opuesto del grupo carboxílico.

35 w-6 = ácido graso insaturado omega-6, definido igual que w-3, excepto que la primera insaturación (al menos una) contada desde el extremo hidrocarbonado de la cadena esté en el carbono 6 y no en el 3.

Las abreviaturas w-3 y w-6 se refieren tanto en singular como en plural; FA, SFA, UFA, MUFA, PUFA, HUFA pueden terminar en "s" (p. ej., HUFAs) cuando se refieren a plural.

5

GMOs = Organismos genéticamente modificados.

La presente invención se refiere a microcápsulas y proceso continuo de microencapsulación agua en aceite en agua mediante una polimerización in-situ e interfacial de la emulsión. La formulación comprende una fase acuosa continua teniendo una dispersión de microcápsulas que contienen gotas de aceite, y en donde en el interior de cada gota de fase aceite –opcionalmente 10 conteniendo materiales solubles en aceite-, existe una dispersión de agua, o extracto acuoso o material dispersable en agua o material soluble en agua. Las gotas de aceite son encapsuladas con un material polimerizable de origen natural. Tales microcápsulas son adecuadas para procesos de secado por spray (spray-dry), para ser usadas como un polvo seco, liofilizadas, polvo autoemulsionable, gel, crema y 15 cualquier forma líquida. Los compuestos activos incluidos en las microcápsulas son beneficiosos para la salud u otros fines biológicos. Tales formulaciones demuestran ser adecuadas para su incorporación en cualquier clase de alimentos, especialmente para la producción de nutracéuticos, así como productos cosméticos (como cremas rejuvenecedoras, antiarrugas, geles, consumibles de baño y ducha y en sprays.) Las preparaciones son adecuadas para estabilizar compuestos añadidos a los alimentos, medios 20 de cultivo de microbios y nutracéuticos, en especial, aquellos que son fácilmente degradables u oxidables.

El campo de la presente invención corresponde con métodos de formulación y uso de materiales biológicamente activos, en especial en alimentos, y más concretamente en alimentos 25 funcionales o nutracéuticos; comprende método de microencapsulación, microcápsulas producidas y aplicación (uso) de las mismas contenido ciertos compuestos, algunos de ellos descritos aquí por primera vez.

Estado de la técnica

30

Microencapsulación.

La técnica de microencapsulación es conocida y empleada en campos muy distintos (farmacia, agroquímica, colorantes, etc.) Existen descripciones diferentes de microencapsular compuestos, de forma que son liberados de forma controlada. Para una correcta y detallada definición del término 35 microcápsula y una detallada revisión del estado de la técnica, consúltense Fong, W. "Technologies of microencapsulation" en el libro "Controlled Release Systems: Fabrication Technology, 1988 Vol I Editor Dean Hsieh, CRD Press, Florida. En dicha cita, se menciona que muchas veces se confunde el

término microcápsula con otras formas de formulación, como emulsión, microesfera, liposoma, etc. Las verdaderas microcápsulas se basan en una separación física de fases por medio de una pared (polímero) que ocuye dentro -el núcleo- al material microencapsulado; no se deben confundir con formulaciones que contienen materiales dispersos en polímeros o mezclados en matrices de polímeros.

5 Tampoco hay que confundir las microcápsulas con simples emulsiones. Esta advertencia es necesaria para no confundir el amplio estado de la técnica referido a dispersiones de así en matrices hechas de polímeros, así como referido a emulsiones de así W/O y (W/O)/W. Una diferencia fundamental de nuestra invención con respecto a prácticamente todas las patentes referentes a microcápsulas es que nosotros creamos una emulsión (W/O) que es encerrada por la pared de una microcápsula, y las

10 microcápsulas se encuentran dispersas o emulsionadas en W, y además las microcápsulas pueden contener microcápsulas más pequeñas en su núcleo, creándose por tanto multi-microcápsulas. Por otro lado nuestras microcápsulas y proceso de microencapsulación, se caracterizan porque la pared está hecha de una mezcla de hidrocoloides que se polimerizan y entrecruzan, y se fija su estructura definitivamente por medio de un incremento en la temperatura; el proceso transcurre sin esperas de

15 tiempo entre etapas de proceso y bajo agitación continua.

Ninguna patente o artículo científico presenta un método de microencapsulación similar al descrito aquí. La patente más cercana a nuestro proceso de microencapsulación es la descrita en US 6,234,464.

US 6,234,464 describe un método de microencapsulación de FAs, en particular w-3, w-6 o derivados. Las diferencias con respecto a la presente invención estriban en que: (i) en US 6,234,464 el material microencapsulado en núcleo de la microcápsulas es una emulsión O/W; en nuestra invención el núcleo contiene una emulsión W/O y además microcápsulas más pequeñas; (ii) en US 6,234,464 cada gota de agua está protegida con una pared; en nuestra invención existen multiples gotas de agua dentro de las gotas de aceite, y no todas las gotas de agua están protegidas con una pared; (iii) en US 6,234,464 la pared está limitada a estar formada por dos hidrocoloides, ademas separados en dos capas diferentes definidas como "interior" y "exterior"; en nuestro proceso es posible, y conveniente, combinar más de dos hidrocoloides para formar la pared y además no existe una estructura definida de la pared en dos (o cualquier número) de capas, sino que nuestras microcápsulas poseen una capa mixta en donde los hidrocoloides (no necesariamente limitados a dos) están entremezclados; (iv) durante el

20 proceso descrito en el Ejemplo 1 de US 6,234,464 existe un paso para fijar (curar) la primera capa de hidrocoloide, por medio de variación del pH, y así depositar la segunda capa encima; mientras que en nuestro proceso, no ejercemos ningún paso intermedio para curar ninguno de los hidrocoloides, sino que se curan al final del proceso todos los hidrocoloides empleados; (v) en US 6,234,464 cada partícula de FA -entendemos que se refiere a gotas de FA- está recubierta de dos capas de hidrocoloide; nuestras microcápsulas no necesitan que los FA -en el caso de que se eligan tales como a.i.s- estén recubiertos con dos capas, sino que, mucho más ventajosamente para la calidad del producto, es conveniente que los FA estén en contacto con otros compuestos, incluso provenientes de la

25

30

35

fase acuosa, que actuen como estabilizantes y prevengan su oxidación; (vi) el curado de las microcápsulas en US 6,234,464 se realiza mediante enfriado; mientras que nosotros lo hacemos por aumento de temperatura, resultando en nuestro caso, una pared más firme; (vii) para eliminar el agua de las paredes en US 6,234,464 se emplea etanol como reemplazante del agua y secado para obtener un polvo de microcápsulas, mientras que nosotros podemos conseguir el polvo de microcápsulas sin la intervención de etanol.

Aunque las diferencias mencionadas son abundantes, se han descrito sólo las que se refieren a pasos del proceso; las microcápsulas producidas mediante US 6,234,464 y las descritas en la presente invención también tienen diferentes propiedades: térmicas, de protección de a.i.s, de emisión controlada de los a.i.s, del contenido de las microcápsulas (US 6,234,464 se limita a FAs), etc.

Uso de FAs en alimentos

Es sobradamente conocido para los expertos en la materia que ciertos UFAs son beneficiosos para la salud, en especial MUFAs, PUFAs y HUFAs. Dentro de estos grupos se diferencian los w-3 y lo w-6. A la publicación por parte de científicos y estudios epidemiológicos han seguido multitud de patentes que, basándose en estos estudios, reivindican el uso de estos compuestos naturales consumidos de modo natural por la humanidad desde sus inicios. Los inventores de la presente invención no conocen patente alguna que reivindique el uso combinado de FAs con esfingolípidos, ni con cerebrósidos. Los métodos de aplicación de estos compuestos en alimentos son muy variados, incluyendo microencapsulación, pero en ningún método se describe una microencapsulación de UFAs como la presente invención (que precisamente se caracteriza por permitir incorporar, a toda clase de alimentos, UFAs microencapsulados sin que se produzca degradación apreciable de los mismos).

Está descrita la combinación de UFAs con antioxidantes (p. ej., EP 0404058, US 5,855,944), pero en ningún caso se aplican microcápsulas parecidas a las aquí descritas, ni tampoco se reivindican ciertos antioxidantes complementarios aquí descritos y carecen de los estudios muy rigurosos de la calidad de los UFAs una vez procesados los alimentos (esto es, que permanezcan sin degradación tras proceso industrial), o, simplemente, su estabilidad con el tiempo.

Existen multitud de fuentes de UFAs, prácticamente todas descritas en artículos de investigación antes de ser reivindicadas en patentes. La novedad de esta patente no estriba en la fuente de UFAs, sino en la microencapsulación de UFAs obtenidos de diversas fuentes naturales (o de GMOs), o incluso por síntesis orgánica, en las microcápsulas aquí descritas para su aplicación en alimentos y otros fines.

Alimentación infantil

Un aspecto importante de la invención es la aplicación de nuestra formulación en productos infantiles, pues la leche de vaca carece de ciertos UFAs que sí están presentes en la leche materna. Sobre este tema de complementación de productos para embarazadas, lactantes y niños hay también

muchas patentes, no obstante, ninguna emplea una microencapsulación con características parecidas a la descrita aquí para la óptima conservación de los UFAs hasta el consumo final. De especial énfasis en la presente invención es el uso de ácido araquidónico (véase WO 9213086).

5 Desarrollo de la inteligencia

En los últimos tiempos la sociedad en general se encuentra en un debate abierto sobre las posibilidades de incrementar la inteligencia, o al menos el potencial para desarrollar mayor inteligencia, mediante técnicas de ADN recombinante. Los autores de la presente invención, basándose en diversos artículos que relacionan el desarrollo del cortex cerebral (donde reside la inteligencia) con una correcta administración y equilibrada dieta contenido w-3 y w-6, así como relacionando el papel que juegan determinados esfingolípidos en transmisiones neuronales, y siendo los inventores conocedores de rutas metabólicas humanas, han encontrado una solución a una nueva demanda latente de la sociedad: desarrollar al máximo la potencialidad del ser humano, y en especial la inteligencia, como máxima distintiva del género humano, mediante la incorporación de ciertos compuestos naturales a la dieta. Así pues, aquí describimos el uso conjugado de w-3, w-6 y esfingolípidos, preferiblemente cerebrósidos, para incrementar el potencial de desarrollo de inteligencia. No existe ninguna patente de invención que reivindique el uso de cerebrósidos en combinación con una equilibrada mezcla de w-3 y w-6 para el desarrollo de la inteligencia. Si que existen en el estado de la técnica algunos artículos que relacionan el consumo de w-3 y/o w-6 con mayor potencial desarrollo de inteligencia [ver C. Maurage, P. Guesnet, M. Pinault, et al. "Effect of two types of fish oil supplementation on plasma and erythrocyte phospholipids in formula-fed term infants." Biol. Neonate 1998; 74: 416-29. y Crawford-MA Bloom-M Broadhurst-CL Schmidt-WF Cunnane-SC Galli-C Gehbremeskel-K Linseisen-F Lloydsmith-J Parkington-J; "Evidence for the Unique Function of Docosahexaenoic Acid During the Evolution of the Modern Hominid Brain"; Lipids 1999, Vol 34, Iss 5, pp S39-S47] pero éstos ni ningún otro artículo, apuntan al importante papel metabólico que juegan en conjunto los ácidos w-3 y w-6 junto con los esfingolípidos y los cerebrósidos en particular en procesos de desarrollo del cerebro.

Uso de antioxidantes, protectores y/o bloqueadores de UV y bloqueadores de radicales libres.

Es de sobra conocido que el origen de muchísimas enfermedades, desde muy diversos tipos de cáncer hasta cataratas, es debido a reacciones de oxidación, de degradación de cadenas de ADN, todo esto debido por procesos de oxidación, inducidos por oxidantes, luz UV y/o radicales libres. También son muchas las patentes que reivindican el uso de extractos naturales, compuestos antioxidantes, etc. (EP 1344516, EP 1064910) para prevenir un gran abanico de enfermedades. La presente invención, a diferencia de todas las demás, muestra la particularidad de que los compuestos antioxidantes preservan su capacidad antioxidante gracias a la estructura y configuración de las microcápsulas o sus formulaciones, y permiten que estos antioxidantes sean añadidos a alimentos con todas las propiedades

intactas microencapsulados de acuerdo con el proceso que se describe aquí, permitiendo procesos industriales sin merma de calidad.

Descripción detallada de la invención

5 §1 El proceso de multiencapsulación propuesto es por multi-microencapsulación continua, mediante polimerización interfacial e in-situ, de materiales biológicamente activos caracterizado porque

10 (a) en un primer paso se adiciona una fase agua que contiene un iniciador de polimerización y, opcionalmente, al menos un material biológicamente activo, a una fase aceite, que contiene opcionalmente al menos un material biológicamente activo; adicionalmente existe al menos un emulgente en al menos una de las dos fases mencionadas, y existe un material biológico activo en al menos una de las dos fases

15 (b) en un segundo paso se añade una solución o dispersión acuosa conteniendo al menos un hidrocoloide, que provoca una inversión de fases, y al mismo tiempo el hidrocoloide comienza a depositarse y a polimerizarse en las paredes de las nuevas gotas consistentes en una emulsión agua en aceite, ocurriendo también un entrecruzamiento de los polímeros

20 (c) en un tercer paso, se añade una solución o dispersión acuosa que contiene al menos un coloide protector, el cual comienza a depositarse en la superficie de las gotas de agua en aceite, polimerizarse y entrecruzarse consigo mismo y con el hidrocoloide

25 (d) después se añade una solución o dispersión acuosa de emulgente primario que permite una notable reducción del tamaño de las gotas de agua en aceite

30 (e) en el proceso de reducción de tamaño de gotas, las parcialmente formadas microcápsulas se separan y se juntan, ocurriendo eventualmente un encerramiento de gotas dentro de otras más grandes (multi-microencapsulación)

25 (f) cuando ha pasado suficiente tiempo para que las gotas de agua en aceite se recubran de, al menos, un hidrocoloide y, al menos, un coloide protector, se incrementa la temperatura para fortalecer la pared de las mencionadas gotas, que este instante ya son microcápsulas o multi-microcápsulas en suspensión acuosa

30 (g) opcionalmente se seca la formulación para obtener polvo, y se reformula mediante técnicas pertenecientes al estado de la técnica para obtener (o ser mezcladas las microcápsulas en) polvos mojables, gel, cremas cosméticas o medicinales, productos de baño, medios de cultivo de microorganismos.

 (h) todo el proceso –opcionalmente excepto el paso g)- se produce bajo agitación continua.

Breve descripción de las figuras

35 §2 En una descripción más detallada del proceso podemos referirnos a las Figuras adjuntas:

- (a) dos soluciones diferentes (Fig.1) 1a (aceite) y 1b (agua) se mezclan mediante la adición de 1b a 1a, estas soluciones conteniendo ingredientes activos y opcionalmente cationes libres o secuestrados para ser liberados posteriormente
- 5 (b) gracias a un emulgente alimentario que puede estar en la solución 1a o en la 1b, se forma una emulsión de gotas de agua (10) en la fase aceite (9). Este paso se concluye con la formación de la emulsión 1c, en donde en la fase aceite (9) están solubilizadas o dispersados los, preferiblemente, ingredientes activos liposolubles; también se forma una emulsión de agua en aceite, con las gotas de agua (10) conteniendo, preferiblemente, los ingredientes activos hidrosolubles
- 10 (c) después se añade la solución 2b de al menos un hidrocoloide –capaz de ser polimerizado y entrecruzado, y opcionalmente conteniendo al menos un ingrediente activo, a la emulsión existente en 1c.
- (d) seguidamente ocurre una inversión de fases, y tenemos gotas dispersas (11) que son una emulsión de agua (12) en aceite, dispersas en el medio continua (24), es decir, agua.
- 15 (e) después, (Fig. 5) añadimos una solución o dispersión 5a, conteniendo al menos un hidrocoloide (15), que actúa como coloide protector. La solución o dispersión 6a que contiene el emulgente primario se añade a la emulsión 2a.
- (f) cuando las reacciones de polimerización y entrecruzamiento y se alcanza un grado de reducción del tamaño de partícula en el rango de 1 μm a 30 μm , la temperatura que permanecía entre 30 °C y 70 °C se aumenta a 60 °C – 100 °C.
- 20 (g) finalmente se añade un modificador de viscosidad alimentario opcionalmente, la formulación puede ser secada mediante atomización (spray-dry), o cualquier forma perteneciente al estado de la técnica, y ser recogidas y formar polvos secos, polvos autoemulsionables, geles, cremas o cualquier forma líquida que las contenga (incluyendo una dispersión en aceite), así como también pueden ser liofilizadas.

Realización preferente de la invención

Puesto que una de las formas de realización preferidas es el uso para su adición a alimentos es una forma de realización preferida, las microcápsulas obtenidas mediante este proceso han sido probadas exitosamente en términos de resistencia a degradación térmica, por presión, cambios en rangos de pH específicos, etc.

§3 El (los) hidrocoloide(s) como el (los) coloide(s) protector(es) se pueden añadir conjuntamente en forma de solución o dispersión acuosa inicial.

§4 El emulgente primario y el coloide protector pueden ser elegido entre el grupo de los hidrocoloides, así como el modificador de viscosidad, puesto que los hidrocoloides tienen todo este tipo de propiedades diferentes.

§5 El grupo de compuestos más apropiado para el éxito de una formulación acorde con el proceso descrito se corresponde con el grupo: quitosanas, almidón, dextrinas, ciclodextrinas, celulosas, lignina, pectinas, agar, alginatos, carragenatos, gelatinas, goma guar, goma arábiga, gelatina, tragacantos, lignosulfonatos, goma de Caraya, goma de Ceratonia siliqua, saponina, goma xantana, 5 gomas de semillas, galactomananas, arabanogalactanas, beta-glucanos, inulina, psyllium, goma acacia; en todas sus formas isoméricas y estereoquímicas, en todas sus variantes con respecto a la cantidad y proporción de monómeros u oligómeros constituyentes del hidrocoloide, en todas sus variantes de presentación, como sales de cationes metálicos o sales de compuestos nitrogenados o fosforados o sulfurados, así como de cualquiera de los productos de derivatización de los mencionados 10 hidrocoloides.

§6 El balance hidrofilico lipofílico, conocido como HLB, es una estimación del poder emulgente de un compuesto con capacidad emulgante, variando según la conveniencia de formar una emulsión W/O ó una emulsión O/W. El HLB del emulgente primario de la presente invención debe estar comprendido entre 9 y 16, preferiblemente entre 12 y 14.

15 §7 La emulsión mostrada en 1c (10) debe tener un tamaño de partícula, determinado mediante un equipo medidor del tipo Master Sizer, de entre 50-500 µm, preferiblemente entre 70-200 µm.

§8 Al final del proceso, las microcápsulas formadas (7b) tienen un tamaño de partícula de en el rango 0.1-100 µm, preferiblemente en el rango 1-30 µm, mas preferiblemente en el rango 1-5 µm.

20 §9 Este tamaño puede variar con el tiempo por procesos de agregación, que en cierto modo son deseables, mientras la estructura de la formulación no se vea muy afectada.

§10-11 Uno de los factores que influyen en el éxito de formar una emulsión o dispersión estriba en la energía proporcionada a la solución o dispersión en donde se va a formar la emulsión. Esta energía se puede proporcionar en forma de tensión de corte, por medio de agitadores, preferiblemente con agitadores de dientes, de ancla, o ambos combinados. La velocidad de giro en revoluciones por minuto 25 debe permanecer entre 3000 y 25000 rpm, aunque estos valores deben ser considerados dependiendo de las dimensiones de los reactores o recipientes en donde se realice la emulsión / dispersión. Cuando las microcápsulas están formadas es conveniente no proporcionar demasiada energía cinética / térmica para no provocar su indeseada ruptura.

30 §12 Un tipo particular de coloides son los hidrogeles, así pues los hidrocoloides pueden ser substituidos por hidrogeles, opcionalmente aquellos basados en albúmina, alginatos, policarboxilatos, poli-L-lactido, almidón, y derivados.

35 §13 Dependiendo de la velocidad de liberación del material microencapsulado, se pueden emplear diversas mezclas de hidrocoloides o hidrogeles, así podemos variar el grado de polimerización, la dureza de las paredes, su grosor, sus propiedades eléctricas, su permeabilidad a determinados compuestos, para obtener la microcápsula con la resistencia a los procesos alimentarios y al medio en el que se encontrará (p. ej. en un yogur) hasta su consumo final.

§14 Esta variabilidad de los componentes de la pared de la microcápsula también es aplicable a los modificadores de viscosidad y emulgentes usados, tanto el usado inicialmente para formar 1c (preferiblemente un polisorbato) como para emulgente primario (preferiblemente un compuesto basado en lecitina de soja).

5 §15 Las microcápsulas pueden obtenerse en estado seco, o también redispersarlas en otras matrices líquidas o incluso sólidas o solidificables. El medio exterior puede contener compuestos que ayuden a mantener la pared de la microcápsula, como reguladores de la fuerza iónica de la solución en la que se encuentran las microcápsulas, de la presión osmótica, etc. También pueden haber, por ejemplo, cationes metálicos en el interior de las microcápsulas que, una vez completamente formadas, 10 ayuden a que la pared no se destruya, como sería el caso de iones calcio dentro de una microcápsula formada con pectinas en su pared.

15 §16 Los ingredientes activos pueden ser añadidos en cualquier paso del proceso, incluso en la fase de procesado del alimento (mezclado con microcápsulas) pero obviamente, lo más importante es que los materiales activos y beneficiosos para la salud se encuentren en el interior de las microcápsulas, sea porque provienen de 1a, de 1b, de 2b, 5a o añadidos en cualquier instante del proceso.

20 §17 Puesto que una de las realizaciones constituye el añadir a cualquier tipo de alimento compuestos beneficiosos para la salud, en partículas antioxidantes y UFAs, es importante prevenir oxidaciones durante la formación de las microcápsulas. Bajo las siguientes condiciones de proceso se reduce grandemente la oxidación: en vacío, presión reducida, en presencia de un gas inerte, preferentemente nitrógeno o helio, protegido de luz de cualquier longitud de onda, en condiciones estériles.

25 §18 Cuando nos referimos a fase agua, en todo el presente documento, debe entenderse que bajo ese término se incluyen soluciones o dispersiones: (i) basadas en extractos acuosos, (ii) con un contenido en alcoholes no superior al 40%, siendo el resto agua (iii) de compuestos solubles o dispersables en agua.

§19 También se entiende que la fase aceite puede ser cualquier fase hidrófoba, como ceras o incluso mezclas complejas como miel.

30 §20 Por las propiedades térmicas del agua, alcoholes o aceites, así como coeficientes de transmisión de calor de una fase a otra, se puede mejorar la resistencia de los compuestos microencapsulados frente procesos alimentarios (incluso cocinado en el hogar del consumidor) mediante un balance apropiado de la proporción de fase agua y aceite.

35 §21 Es obvio que en ocasiones será necesario añadir un estabilizante microbiológico (bactericidas, fungicidas, bacteriostáticos, fungistáticos, etc.) a la formulación puesto que eventualmente va a ser utilizada en alimentos. También se corresponde con el uso alimentario que los antimicrobianos sean autorizados en alimentación.

§22 Una realización de la invención consiste en una formulación seca de las microcápsulas, recubiertas con el estabilizante microbiológico.

§23 Para ciertas aplicaciones, sobre todo cosméticas, una vez secas las microcápsulas, se deben reincorporar en otros medios como geles, aceites, soluciones alcohólicas para perfumes, etc. En una realización de la invención, las microcápsulas contienen aromas para ser empleados en perfumería o para perfumar geles y cremas de baño.

5 §24 Las microcápsulas pueden ser aplicadas a todo tipo de alimentos, de modo no limitante los siguientes ejemplos: cereales y derivados (opcionalmente muesli, cereales para leche), bollería y pastelería, azúcares y derivados (opcionalmente chocolates, dulces, turrones, mazapanes), dulces dietéticos (con bajo nivel de calorías), en alimentos de régimen y para diabéticos, aceites y derivados, lácteos y derivados, huevos, verduras y hortalizas, legumbres, frutas, tubérculos y derivados, tallos comestibles, snacks, aperitivos, raíces comestibles (opcionalmente regaliz), bayas y productos silvestres, conservas de frutas, frutos secos, carnes, embutidos, pescados, mariscos y crustáceos y sus conservas, bebidas alcohólicas y no alcohólicas, bebidas carbonatadas o no carbonatadas, zumos, jarabes, néctares, especias, condimentos, comidas precocinadas, alimentos pre-procesados (masa de pan congelada), pizzas, miel.

10

15 §25 Aunque la principal y más útil realización de la invención se refiere a alimentación (de humanos y otros animales, incluso peces y también microorganismos), las microcápsulas pueden ser empleadas para otros fines, en particular para encapsular semioquímicos, atrayentes, repelentes, insecticidas, esterilizantes, herbicidas, fungicidas, bactericidas, viricidas (o materiales que previenen las infecciones víricas), vectores de genes (para terapia génica o para objetivos de técnicas de ADN recombinante), aromas, pungentes indicadores de presencia de compuestos químicos inodoros, astringentes para evitar la ingestión de productos tóxicos (preferiblemente etanol, alcohol isopropílico, agua oxigenada, limpiamuebles y otros productos similares de uso en el hogar).

20 §26 En ocasiones, la invención se realizará para evitar aromas, con la consiguiente adaptación de los materiales de la pared y otros factores, con el objeto de evitar al máximo la liberación de los materiales encapsulados.

25 §27 En un ejemplo presentado más adelante, veremos que el solicitante ha empleado técnicas estadísticas avanzadas no usuales para reducir el número de pruebas necesarias para determinar los parámetros más adecuados para encapsular ciertos compuestos, o para obtener la velocidad de liberación deseada, etc. Para seleccionar las variables independientes: tipo de compuestos de la pared, tamaño de partícula, emulgente(s), velocidad de rotación del agitador, tipo de agitador, modificador de viscosidad, tipo de compuesto a microencapsular -dependientes de una variable independiente que representa la calidad de la formulación o de las microcápsulas- se ha empleado el análisis de varianza o múltiple análisis de varianza con diseño de fracciones factoriales, preferiblemente factorial en 2, 4, 8, 30 16, 32, y 64 bloques, media fracción saturada, diseño Box-Behnken, compuesto central, Plackett-Burman. La presente invención es el resultado de cinco años de experimentación con más de 50,000

formulaciones distintas ensayadas, sin embargo, sin el empleo de estas técnicas estadísticas, el número de ensayos ascendería a, por lo menos, un número mayor en 10 órdenes de magnitud.

§28 Definiendo un aspecto de la invención podemos referirnos a las microcápsulas producidas mediante un proceso continuo de microencapsulación caracterizadas porque (a) contienen ingredientes activos beneficiosos para la salud humana; (b) la pared de las microcápsulas está compuesta por una mezcla de al menos dos hidrocoloides, tal mezcla polimerizada y entrecruzada, tales hidrocoloides son comestibles; (c) el grado de polimerización, entrecruzamiento y naturaleza de los hidrocoloides influye en la liberación controlada de los compuestos activos y la protección contra el oxígeno y/o luz y/o temperatura; (d) las microcápsulas contienen en su interior una emulsión de agua en aceite, existiendo opcionalmente ingredientes activos en la fase aceite, opcionalmente en la fase agua u opcionalmente en ambas fases y además, pueden contener microcápsulas más pequeñas (multi-encapsulación posible hasta, al menos, 5 grados de multi-encapsulación); (e) la media del tamaño de las microcápsulas se encuentra en el rango 0,1 µm – 100 µm, preferiblemente en el rango 1 µm – 10 µm (f) son producidas mediante un proceso continuo de multi-microencapsulación por polimerización interfacial in situ.

§29 Las microcápsulas producidas según el proceso aquí descrito pueden liberar su contenido por motivo de al menos un factor elegido del grupo de: pH, temperatura, presión, fuerza iónica, osmosis, volatilización, presencia de compuestos que disuelven la pared de la microcápsula.

§30 Las microcápsulas formadas, en una realización correspondiente a consumo humano, deben resistir los procesos alimentarios usuales, en particular a operaciones, pertenecientes al estado de la técnica, concernientes a protección contra microorganismos, nocivos y/o no deseados tanto en la formulación recién terminada o posibles microorganismos colonizadores de la formulación o alimento al que se destina, siendo éstas operaciones eventualmente: esterilización, estabilización de microorganismos, pasteurización, UHT, ozonización, rayos UV, adición de productos antimicrobianos químicos (tanto de síntesis como naturales), irradiación con rayos gamma.

§31 Los estabilizadores microbiológicos pueden añadirse también en el proceso industrial, por tanto en una realización, en el interior de las microcápsulas (opcionalmente en la fase aceite, o en la fase agua, o en ambas) y/o en la fase que contiene las microcápsulas, se encuentra un material estabilizador en términos de calidad microbiológica.

§32 En una realización, la formulación se acompaña con un certificado de calidad en donde se analiza la inexistencia de metales pesados, productos nocivos de degradación de los materiales biológicamente activos, productos agroquímicos usados en la producción de los materiales biológicamente activos y demás compuestos que son nocivos para la salud.

§33-36 En una realización de la invención, las microcápsulas se emplean para proporcionar nutrientes, anabolitos, compuestos que ayuden a identificar microbios causantes de enfermedades (como anabolitos selectivos o productos fluorescentes o marcados radioactivos), y estos compuestos pueden ser liberados por cambios de pH en el medio de cultivo (p. ej., agar patata-dextrosa), por

producción de enzimas (del mismo cultivo microbiano, p.ej.) o otros metabolitos (como alcohol o enzimas liberados).

§37 Las microcápsulas se pueden añadir a edulcorantes naturales o artificiales, sal, pimienta, especias y condimentos en general, de tal forma que la adición de los citados condimentos a los alimentos hace que se incremente el valor nutritivo, o beneficio para la salud, de los alimentos.

§38 Para una mayor protección de la pared de la microcápsula misma, o los compuestos activos contenidos en ella, es conveniente un compuesto que prevenga la acción oxidativa y/o destructiva de los rayos ultravioleta.

§39 Una realización preferida es aquella en la que se microencapsulan materiales que son hartamente conocidos por los científicos y por el público -con un cierto nivel de cultura- como muy apropiados para mantener la salud o prevenir enfermedades, o incluso curar enfermedades. No obstante el número de patentes que reivindican el uso de ciertos compuestos (antioxidantes y ácidos grasos w-3, w-6 y w-9 sobre todo), hay que tener presente que el un porcentaje abrumador, estas

patentes han sido solicitadas mucho después de que se describieran los efectos beneficiosos de dichos compuestos. Es pues, el objetivo de nuestra invención, aplicar compuestos conocidos como sanos en forma microencapsulada, puesto que nuestro método de microencapsulación consigue mantener hasta el consumo final por parte del hombre / mujer o de cualquier otro animal, todas las propiedades beneficiosas de los compuestos activos (evitar su degradación). La práctica totalidad de productos los cuales se describen en esta patente, han sido descritos como beneficiosos desde hace más de 20 años, o incluso usados por la humanidad conscientemente o inconscientemente por su bondad desde hace milenios, e incluso desde los orígenes del género humano. En este sentido, los inventores escogen el grupo de compuestos, (mezclados totalmente o parcialmente o usados individualmente), para ser microencapsulado siguiente: té verde, té negro, cacao, vino tinto o uvas tintas u orujos de unas tintas, sidra o manzana o zumo de manzana, germen o salvado de cereales, carlotas o zanahorias, chili, ajo, rábano (en especial, rábano picante).

§40 Del mismo modo que se ha explicado en la reivindicación anterior, la presente invención muestra un método novedoso de formulación de muchos tipos diferentes de compuestos, constituyendo una completa novedad respecto el estado de la técnica el que los compuestos son microencapsulados con materiales comestibles de tal forma que protegen los ingredientes activos de degradación en los procesos de la industria alimentaria y/o en la cocina, de una forma superior a lo que existe descrito, gracias a la estructura de multi-microcápsula que dota de una multitud de capas protectoras a un porcentaje de los productos microencapsulados, gracias a la emulsión agua en aceite dentro de las microcápsulas que permite que se microencapsulen tanto productos hidrófilos como hidrofobos, y que las mezclas de estos compuestos permite que algunos compuestos protejan de la oxidación a otros compuestos, así como los detalles y pasos del proceso de producción que resultan en microcápsulas que pueden ser confeccionadas a medida de los compuestos a microencapsular, en términos de

protección óptima y velocidad de liberación adecuada. Tras el elevado número de experimentos realizados por el solicitante, y considerando que compuestos químicamente similares se comportan de manera similar en el proceso y la microcápsula (p.ej., el limoneno y el pineno, siendo ambos monoterpenos, no deben presentar gran diferencia a la hora de encapsular ni a la hora de ser liberados 5 por las microcápsulas, incluso el copaeno -que es un sesquiterpено- tampoco diferirá mucho de los monoterpenos, ni tampoco el óxido de limoneno, con un grupo funcional adicional, presentará grandes diferencias a la hora de su microencapsulación según el proceso aquí descrito, puesto que los grupos funcionales no repercuten en la formación de las emulsiones ni en la constitución de la pared de las microcápsulas de modo drástico. En los casos que ciertos compuestos sí que modifiquen grandemente 10 las necesidades de emulgentes especiales, los inventores han previsto estos casos, y para ello se emplean diferentes emulgentes, polímeros, etc., limitados a los ya mencionados -pero capaces de superar cualquier dificultad en el proceso de los compuestos que seguidamente se mencionan-. Así pues, preferiblemente pero de modo no limitante, son objeto de microencapsulación:

(a) flavonoides en general y sus derivados: antocianidinas, pro-antocianidinas, oligomero-procianidina, isoflavonas, chalconas, catequina, epicatequina, epicatequina galato, epigalocatequina, epigalocatequina gallato, eriocitrina, narirutina, rutina, naringina, miricitrina, hesperidina, miricetina, eriodictiol, fisetina, queracetina, naringenina, luteolina, hesperitina, kaempferol, isorhamnetina, apigenina, rhamnetina, galangina, querцитrina, queracetina, diosmetina, taxifolina, galandina, biochanina A, genisteina, eriodictiol, chrysina, hidroxitirosol, oleuropeina, glabridina, licochalcona, 20 daidzeina, matairesinol, secoisolariciresinol, enterodiol, enterolactona, equol, desmetilangolensina, luteoferol, luteolinidina, apiferol, apigenidina, leucocianidina, pelargonidina

(b) ácidos fenólicos en general y sus derivados (preferiblemente esteres, éteres, glicósidos, rutinósidos y aminas): gálico, sinápico, síringico, caféico, clorogénico, ferúlico, (o-, m- or p-) cumárico, guaiacol, (o-, m- or p-) cresol, 4-etilfenol, 4-vinilguaicol, p-hidroxibenzoico, procatecuico, 25 vainílico, hidroxicinámico, taninos en general, elagiotaninos, galotaninos.

(c) amidas estructuralmente combinadas comprendiendo ácidos hidroxicinámicos y ácidos antranfílicos (avenantramidas), avenasterol, ácidos hidroxicinámicos estructuralmente combinados con ácidos grasos de cadena larga saturados o insaturados, ácidos hidroxicinámicos estructuralmente combinados con alcoholes, indoleaminas, melatonina, inulina; glutatión

(d) terpenoides en general y sus derivados, monoterpenos, diterpenos, sesquiterpenos, triterpenos, tetraterpenos, incluyendo los carotenoides, alfa-caroteno, fitotoeno, ciclo-artenol, beta-caroteno, ionona, zeaxantina, capsantina, astaxantina, cantaxantina, violaxantina, mutatoxantina, luteoxantina, auroxantina, neoxantina, apo-carotinal, xantofilas.

(e) antioxidantes usados comúnmente en la industria alimentaria (y sus derivados) del tipo de butilhidroxianisol, 2,6-di-ter-butilhidroxitolueno, ter-butilhidroquinona, 2,6-di-ter-butilhidroquinona, 2,6-diterbutyl-4-hidroximetilfenol, 2,4,5-trihidroxibutirofenona, tocoferoles y sus derivados, [alfa-,

beta-, gamma- y delta-] tocoferol; tocotrienoles y sus derivados,[alfa-, beta-, gamma- y delta-] tocotrienoles; tococromanoles

5 (f) ácido alfa-lipoico; coenzima Q-10; escualeno; fitoestrógenos; clorofila; vitaminas; aminoácidos, preferiblemente L-arginina, y sus correspondientes polímeros orgánicos como lo son el glutatión los oligopeptidos, preferiblemente carnitina y carnosina, peptidos, enzimas; inhibidores enzimáticos, preferiblemente inhibidores de las fenolasas, oxigenasas, lipooxigenasas, peroxidases y lipasas;

(g) así como minerales, oligoelementos, en especial aquellos que participan en procesos redox in vivo como el selenio, zinc y magnesio.

10 §41 Las fuentes naturales de los compuestos arriba indicados, o también de otros compuestos que todavía no se conocen, o de otros compuestos conocidos pero no indicados en el párrafo anterior, se pueden elegir entre el grupo de vegetales que son ya aceptados por multitud de naciones como aditivos alimentarios, considerando aditivos a algo que se añade al alimento, sea o no parte fundamental o predominante del alimento. También los inventores consideran que ciertas plantas productoras de narcóticos son fuentes de compuestos que pueden ser (o ya son usados) en medicina. Por último, en esta lista se incluyen plantas que son conocidas por sus cualidades terapéuticas y empleadas en herboricultura y para-farmacia. Esta lista es un ejemplo no limitantes de fuentes naturales de compuestos activos a microencapsular, tanto por aislamiento de compuestos, como por soluciones acuosas o alcohólicas de las mencionadas fuentes como por dispersiones de hojas, tallos, raíces, flores frutos, etc. machacados hasta cierto grado de tamafío de partícula, así como de preparaciones liofilizadas de los mismos o pre-procesadas en cualquier modo. La lista referida es: *Medicago sativa*, *Pimenta officinalis*, *Hibiscus abelmoschus*, *Angelica archangelica*, *Galipea officinalis*, *Pimpinella anisum*, *Ferula foetida*, *Ferula asafetida*, *Melissa officinalis*, *Myroxylon pereirae*, *Ocimum basilicum*, *Pimenta acris*, *Citrus aurantium bergamia*, *Prunus amygdalus*, *Citrus aurantium*, *Citrus aurantium amara*, *Piper nigrum*, *Prunus spinosa*, *Aniba rosaeodora*, *Camelia oleifera*, *Camelia sinensis*, *Carum carvi*, *Elettaria cardamomum*, *Ceratonia siliqua*, *Daucus carota sativa*, *Cascarilla*, *Apium graveolens*, *Anthemis nobilis*, *Matricaria chamomilla*, *Anthemis nobilis*, *Anthriscus cerefolium*, *Cichorium intybus*, *Cinnamomum spp.*, *Cinnamomum zeylanicum*, *Cymbopogon nardus*, *Salvia sclarea*, *Trifolium pratense*, *Theobroma cacao*, *Coffea arabica*, *Coriandrum sativum*, *Cuminum cyminum*, *Taraxacum officinale*, *Sambucus nigra*, *Elderweiss*, *Helichrysum italicum*, *Foeniculum vulgare*, *Trigonella foenumgraecum*, *Arabidopsis spp.*, *Zingiber officinale*, *Citrus grandis*, *Psidium guajava*, *Humulus lupus*, *Marrubium vulgare*, *Monarda punctata*, *Hyssopus officinalis*, *Jasminum officinale*, *Jasminum grandiflorum*, *Juniperus spp.* *Juniperus communis*, *Eucaliptus officinalis*, *Cola acuminata*, *Laurus nobilis*, *Lavandula spp.* *Lavandula hybrida*, *Taxus baccata*, *Citrus medica limonum*, *Myristica fragans*, *Marjorana hortensis*, *Thymus spp.*, *Thymus officinalis*, *Thymus mastichina*, *Ilex paraguarensis*, *Chamomilla recutita*, *Saccharum officinarum*, *Myristica fragans*, *Allium cepa*, *Citrus aurantium dulcis*, *Carum petroselinum*, *Mentha pulegium*, *Mentha piperita*, *Pimenta officinalis*,

Chimaphila umbellate, Punica granatum, Pelargonium spp., Pelargonium graveolens, Rosmarinus officinalis, Crocus sativus, Salvia app., Salvia officinalis, Mentha spicata, Mentha viridis, Satureja hortensis, Satureja hortensis, Origanum majorana, Tamarindus indica, Citrus reticulata, Artemisia dracunculus, Thea sinensis, Thymus vulgaris, Polianthes tuberosa, Curcuma longa, Prunus serotina, Thymus serpillum, Satureja Montana, Cananga odorata, Curcuma zedoaria, Plantago major, Adansonia digitata, Ananas comosus, Artocarpus altilis, Carica papaya, Lycopersicon esculentum, Cephalophus spp., Vaccinium myrtillus, Thymus aragonensis, Thymus spp., Citrus aurantiifolia, Citrus paradisi, Cucumis melo, Cucurbita spp., Vitis spp., Vitis vinifera, Mangifera indica, Lamiaceae (Coleus, Hedeoma, Hyptis, Leonurus, Leucas, Lycopus, Marrubium, Mentha, Monarda, Perilla, Prunella, Salvia, Stachys, Teucrium, Thymus), Cannabis spp., Digitalis lanata, Adonis vernalis, Aesculus hippocastanum, Frazinus rhychophylla, Agrimonia supatoria, Rauvolfia septentina, Andrographis paniculata, Areca catechu, Atropa belladonna, Berberis vulgaris, Ardisia japonica, Betula alba, Ananas comosus, Camellia sinensis, Cinnamomum camphora, Camptotheca acuminata, Potentilla fragarioides, Erythroxylum coca, Papaver somniferum, Colchicum autumnale, Claviceps purpurea, Digitalis purpurea, Digitalis lanata, Glaucium flavum, Papaver somniferum, Gossypium spp., Hyoscyamus niger, Camptotheca acuminata, Piper methysticum, Lobelia inflata, Crotalaria sessiliflora, Nicotiana tabacum, Physostigma venenosum, Ephedra sinica, Cinchona ledgeriana, Rhododendron molle, Datura spp., Taxus brevifolia, Strychnos nux-vomica, Stevia rebaudiana, Theobroma cacao, Valeriana officinalis, Pausinystalia yohimbe, Ephedra spp. Crataegus oxyacantha, Hamamelis virginiana, Hydrastis Canadensis, Hypericum perforatum, Potentilla erecta, Ledum palustre, Salvia officinalis, Chamomilla recutita, Arctostaphylos uva, Eucommia ulmoides, Mytilus galloprovincialis, Diplazium esculentum, Manihot utilissima, Sauvagesia androgynus, Terminalia arjuna, Iberis amara, Crataegus spp., Arbutus unedo, Cynara scolymus, Amaranthus caudatus, Alchornea laxiflora, Alpinia officinarum, Xanthophylomyces dendrorhous, Crataegus monogyna, Taxus yunnanensis, Bacopa monniera, Cistus albidus, Ocimum basilicum, Rosmarinus officinalis, Thymus vulgaris, Bixa orellana, Centella asiatica, Urtica dioica, Agrocybe aegerita, Crataegus laevigata, Satureja hortensis, Crocus sativus, Coccinia indica, Brugia malayi, Rubus spp., Silybum marianum, Cannabis spp., Cannabis sativa, Hypericum perforatum, Rhus coriaria, Olea europaea, Cyclopia intermedia, Ginkgo biloba, Lentinus lepideus, Pseudomonas putida, Sargassum micracanthum, Pinus radiata, Pinus sp., Phaseoulus mungo, Cicer arietinum, Vigna sinensis, Phaseolus aureus, Dolichos lablab, Cajanus cajan, Vicia faba, Dolichos biflorus, Phaseolus lunatus, Phaseolus aconitifolius, Pisum sativum, Psophocarpus tetragonolobus, Arachis hypoagea, Brassica spp., Brassica campestris, Brassica napus, Valeriana officinalis, Echinacea purpurea, Echinacea pallida, Echinacea angustifolia, Glycyrrhiza glabra, Seronea repens, Vaccinium macrocarpon, Tancetum parthenuum, Tancetum parthenuum, Vaccinium macrocarpon, cereales, frutales de hueso, bayas silvestres, legumbres, té verde, té negro y microorganismos productores de ácidos grasos de cadena larga insaturados.

§42-45 Otro asunto que preocupa enormemente a una parte considerable de la población en países desarrollados es el consumo de organismos probióticos, entendiendo como tales, a organismos que por productos de su metabolismo o por su presencia en el organismo, protegen contra ciertas infecciones (en especial Candidasis), reducen niveles de colesterol y glicéridos, y ayudan en procesos de digestión y enfermedades del aparato digestivo, principalmente. Estos organismos probióticos son generalmente introducidos en yogures y productos lácteos, pero mediante la presente invención, hemos constatado que es posible microencapsular bacterias, hongos y levaduras vivas, permaneciendo vivas tras la microencapsulación y tras procesos usuales en la industria alimentaria, como homogeneización pasteurización e incluso ciertos tipos de horneado, así como cocción casera. Esto implica una novedad y la posibilidad de añadir estos organismos probióticos a un inmenso abanico de tipos de productos alimentarios. Los organismos probióticos son elegidos preferiblemente (pero no de modo limitante) entre los grupos:

(a) bacterias probióticas, opcionalmente bacterias ácido-lácticas y más preferiblemente elegidos entre el grupo de: Lactobacillus casei., L. acidophilus, L. rhamnosus, L. paracasei, L. gasseri, L. fermentum, L. plantarum, L. salivarius, L. crispatus, L. bulgaricus, L. fermentum, L. reuteri, Bifidobacterium infantis, B. bifidum, Streptococcus thermophilus, S. bovis, Enterococcus durans, E. faecalis, E. Gallinarum, Escherichia coli, Propionibacterium freudenreichii, o bacterias u hongos o levaduras modificadas genéticamente en las que se han insertado genes propios beneficiosos de las bacterias probióticas.

(b) levaduras probióticas, preferiblemente elegidas entre el grupo de: Saccharomyces cerevisiae, Kluyveromyces marxianus, Rhodotorula rubra, Sporobolomyces puniceus, Aureobasidium pullulans, Leucosporidium scotti.

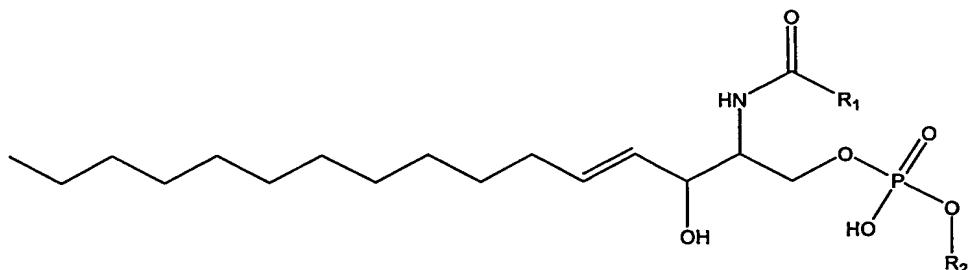
(c) hongos probióticos, preferiblemente aquellos hongos presentes en, o coincidentes con, o provenientes de, quesos.

§46 El interés por el consumo de ácidos grasos insaturados w-3, w-6 y w-6 es un tema que durante décadas ha sido investigado por Universidades y se han realizado estudios epidemiológicos por agencias gubernamentales y Hospitales. Tras estos estudios, un número considerable de patentes ha sido presentado reivindicando el uso de estos compuestos, en muchos casos sin ningún dato adicional más que los ya conocidos públicamente. La intención del solicitante no es reivindicar el uso de estos compuestos ni cualquier combinación de ellos en un ratio determinado (aspecto en el que se basan muchas patentes para atribuirse novedad), sino el uso de estos compuestos en las microcápsulas descritas, en virtud de la protección contra la oxidación de estos compuestos UFAs mucho más efectiva que lo conocido en el estado de la técnica, tal y como mostraremos más adelante con los ejemplos. Así mismo, los inventores consideran que el uso combinado de UFAs con esfingolípidos, y más especialmente con cerebrósidos, es recomendable para un desarrollo adecuado o mejorado, del cortex cerebral y otros lugares (p. ej., retina) en donde hay un desarrollo neuronal preferente. Más aún es importante en fetos, niños o personas con problemas neuronales. La

combinación del uso de cerebrósidos con UFAs no pertenece al estado de la técnica, ni tampoco su administración conjunta por medio de compuestos mixtos covalentemente unidos como los descritos más adelante, (A) y (B), sintetizados de acuerdo con Dondoni, A. et al., (1990) , J.Org.Chem. 55 (5): 1439-1446, y

5 Schmidt, R.R., Zimmermann, P., (1986), Tetrahedron 27 (4): 481-484, así como técnicas pertenecientes al conocimiento común de químicos orgánicos, relacionadas con esterificaciones. Los inventores han sintetizado el compuesto B tal que, R3: CH₂CH₃, R4: CO-(CH₂)₂-(CH₂-CH=CH)₄-CH₂-CH₃, con un rendimiento basado en el contenido inicial de ácido araquidónico del 35%. Debido a la pequeña cantidad sintetizada, sólo fue posible obtener datos por LC-MS data (Agilent 1100 Series 10 LC/MSD Trap), confirmando que el compuesto tenía una fragmentación típica de esfingolípidos y también del ácido araquidónico (picos M/Z: 79, 67, 91, 55, 108, 318 [M⁺]). El análisis del lado esfingolípido realizado tras esterificación y benzoilación. No observamos absorción UV a 205 nm, indicando que no obtuvimos transisomerización (remarcamos que es conveniente que los dobles enlaces de los ingredientes activos permanezcan en posición cis). Así pues, en la presente invención 15 mostramos un proceso de microencapsulación de materiales biológicamente activos de acuerdo con las reivindicaciones anteriores caracterizado porque al menos uno de los compuestos activos se elige entre el grupo de compuestos que corresponden a las siguientes estructuras moleculares (A) y (B), en todas sus variantes estereoisoméricas, y/o isoméricas:

20 Compuesto(s) A



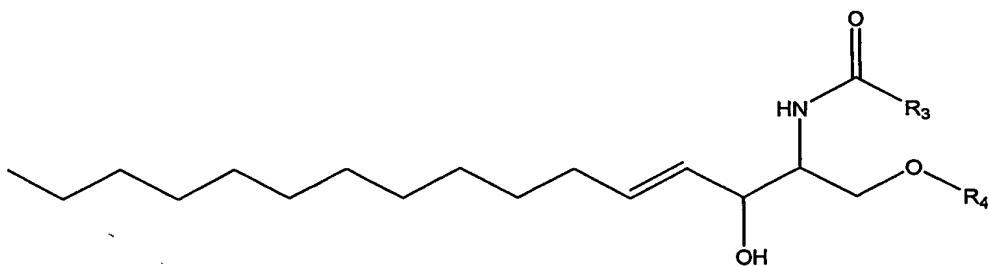
en donde,

25 R₁ es un éster de un ácido graso omega-3 ó de un ácido graso omega-6 ó de un ácido graso w- 9

R₂ es un éster de un ácido graso omega-3 ó de un ácido graso omega-6

Compuesto(s) B

30



en donde,

R₃ es un éster de un ácido graso omega-3 ó de un ácido graso omega-6 ó de un ácido graso w-

5 9

R₄ es un éster de un ácido graso omega-3 ó de un ácido graso omega-6 ó de un ácido graso w-
9 ó de un oligosacárido unido covalentemente

10 Estos compuestos A y B proporcionan al cuerpo un elemento hasta ahora no considerado en la literatura de patentes o incluso en la literatura científica, es decir, una fuente adicional de cerebrósidos y/o esfingolípidos.

§47 Una de las realizaciones consiste en un proceso de microencapsulación caracterizado porque al menos uno de los materiales biológicamente activos presentes en la formulación consiste preferiblemente en, al menos, un ácido graso de cadena larga (al menos 6 carbonos) insaturado, en 15 cualquier configuración isomérica y/o estereoquímica, así como derivados de él (los) mismo(s) - preferiblemente ésteres, éteres, glicéridos, fosfolípidos, esfingolípidos y más con mayor preferencia, diglicéridos, triglicéridos, fosfolípidos, compuestos (A) y/o (B)- esteradiónico, eicosapentaenoico, docosahexaenoico, docosapentaenoico, linoleico conjugado, linolénico, gamma-linoleico, alfa-linoléico, dihomogamma-linoleico, araquidónico y/o oléico.

20 §48.- Los ácidos grasos se eligen preferiblemente del grupo de ácidos: oleico, esteradiónico, eicosapentaenoico, docosahexaenoico, docosapentaenoico, linoleico, linolénico, gamma-linoleico, alfa-linoleico, dihomogamma-linoleico, araquidónico.

§49.- Estos ácidos grasos pueden estar conjugados con otros compuestos que los liberen posteriormente en condiciones del estómago o aparato digestivo o procesos enzimáticos en el hígado, 25 así pues, de acuerdo con esta invención, los ácidos grasos pueden estar conjugados, manteniendo o no manteniendo intactas todas o parte de las insaturaciones, con glicéridos -mas con mayor preferencia, ésteres diglicéridos y ésteres triglicéridos-; fosfolípidos; esfingolípidos; mielina; aminas; amidas; éteres; azúcares, oligosacáridos, polisacáridos; heterociclos nitrogenados, fosforados, oxigenados, sulfurados o anillos aromáticos sustituidos.

30 §50 Multitud de virtudes medicinales están asociadas con el uso de ácidos grasos, pero el objeto de la invención es conseguir que el efecto medicinal realmente sea posible gracias a que estos UFAs que son muy lábiles, en especial el ácido araquidónico, por su elevado número de insaturaciones (4), lleguen al

consumidor en perfectas condiciones. Los inventores se han dado cuenta de que la adición simple de UFAs a alimentos, sin protección alguna, resulta en la formación de productos no deseables (aldehídos, cetonas, peróxidos, etc.) en el alimento. La novedad de esta invención estriba en que estos ácidos grasos se protegen mediante la singularidad de las microcápsulas descritas, por la provisión de 5 antioxidantes en la cercanía física de los UFAs encapsulados, y la procedencia natural, en su caso, de los antioxidantes, así como las propiedades de liberación controlada del contenido de las microcápsulas, que en una realización muy preferida, permanecen estables a pH > 3, y por lo tanto, en la mayoría de pH presentes en alimentos y son destruidas solamente en el estómago, cuando el pH es menos a 3.

10 §51-54 Los ácidos grasos insaturados de cadena larga (de más de 6 carbonos) provienen de fuentes naturales, los w-6 y w-9 son comunes en plantas, pero los w-3 son más difíciles de encontrar en el reino vegetal, y abundan en pescados. Además de las fuentes usuales de w-6 y w-9, fuentes que también proporcionan w-3 son de:

- (a) origen vegetal: con mayor preferencia de las familias: Boraginaceae, en especial (*Borago* spp. y en especial *Borago officinalis*); Linaceae (*Linum usitatissimum*, *Linum arvense*, *Linum sativum*); Onagraceae (*Oenothera biennis*); Grossulariaceae (*Ribes nigrum*), *Zea Mais*, *Gossypium hirsutum*, *Carthamus tinctorius*, *Glycine max*.
- (b) algas, con mayor preferencia de las familias: Gracilariceae (*Gracilaria* spp); Gigartinaceae (*Iridaea* spp.); Kallymeniaceae (*Callopyllis variegata*); Durvillaceae (*Durvillaea antartica*); Solieriaceae (*Euchema cottoni*); Gelidiaceae (*Gelidium* spp); Lossoniaceae (*Lesonia nigrescens*); Gigantinaceae (*Gigartina* spp.); Lessoniaceae (*Macrocytis* spp.); Bangiaceae (*Porphyra* spp.) y *Cryptothecodium* spp.
- (c) origen animal, generalmente de aceites de pescado, con mayor preferencia de las familias –entre paréntesis, géneros y/o especies especialmente preferidas–: Engaulidae (*Lycengraulis olidus*); Clupeidae (*Sardina pilchardus*); Scomberesocidae (*Scomberesox saurus scombroides*); Berycidae (*Beryx splendens*); Engraulidae (*Engraulis ringens*); Ophichthyidae (*Ophichthus* spp.); Serranidae (*Hemilutjanus macrophthalmus*); Scombridae (*Thunnus* spp., en especial, *Thunnus albacares*, *Thunnus alalunga*, *Thunnus obesus*); Sciaenidae (*Cynoscion analis*); Carcharhinidae (*Prionace glauca*); Normanichthyidae (*Normanichthys crockeri*); Percichthyidae (*Polyprion oxygeneios*); Nototheniidae (*Dissostichus eleginoides*); Apogonidae (*Epigonus crassicaudus*); Branchiostegidae (*Prolatilus jugularis*); Scombridae (*Thunnus* spp., *Thunnus albacares*, *Thunnus alalunga*, *Thunnus obesus*, *Sarda* spp., *Sarda chiliensis*, *Scomber japonicus peruanus*), Sciaenidae (*Cynoscion analis*), Carcharhinidae, Normanichthyidae (30 *Normanichthys crockeri*); Percichthyidae (*Polyprion oxygeneios*); Nototheniidae (*Bacalao de profundidad*); Apogonidae (*Epigonus crassicaudus*); Branchiostegidae (*Prolatilus jugularis*); Cheilodactylidae (*Cheilodactylus gayi*); Gadidae (*Salilota*

australis); Pomadasyidae; Scorpaenidae; Serranidae; Cyprinidae; Monacanthidae; Centrolophidae; Ophidiidae; Scorpaenidae; Coryphaenidae; Channichthyidae; Sciaenidae; Aplodactylidae; Carangidae (*Trachurus symmetricus murphyi*); Bothidae (*Paralichthys microps*); Mugilidae; Clupeidae; Priacathidae; Merlucciidae (*Merluccius gayi gayi*, *Merluccius australis*); Macruronidae (*Macruronus magellanicus*); Gadidae (*Micromesistius australis*); Girellidae; Trachichthyidae; Carangidae; Kyphosidae; Callorhynchidae; Labridae ; Macrouridae; Atherinidae; Gobiesocidae; Alopiidae; Galaxiidae; Rajidae; Bramidae; Carangidae; Nototheniidae; Scianidae; Mugiloididae; Salmonidae (*Salmo* spp., *Salmo* *salar*, *Oncorhynchus* spp., *Oncorhynchus kisutch*, *Oncorhynchus mykiss*, *Oncorhynchus tshawytscha*); Clupeidae (*Sardinops* spp., *Sardinops sagax*, *Clupea bentincki*); Pomadasyidae; Gempylidae; Lamnidae (*Isurus* spp., *Isurus oxyrinchus*); Triakidae; Clinidae; Scophthalmidae; Labridae.

- De especial preferencia son las especies Atlantic mackerel, *Engraulis encrasicholus*, *Pomatomus saltatrix*, *Sarda sarda*, *Sardina pilchardus*, *Brevoortia tyrannus*, *Brevoortia patronus*, *Chloroscombrus chrysurus*, *Auxis thazard*, *Scomber scombrus*, *Scomber japonicus*, *Alosa aestivalis*, *Clupea harengus*, *Etrumeus teres*, *Argentina silus*, *Ictalurus punctatus*.

(d) de origen microbiano, con mayor preferencia: *Saccharomices cerevisiae*, *Escherichia coli*, *Schizochytrium* spp., *Thraustochytrium aureum*, *Thraustochytrium roseum*, *Thraustochytrium striatum*, *Mortiriella* spp., *Phytium* spp., *Aspergillus* spp. *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus sydowi*, *Fusarium* spp., *Fusarium equiseti*, *Fusarium oxysporum*

55.- Una realización de la invención es una formulación microencapsulada destinada a incrementar el desarrollo neuronal, en especial del cerebro y más especialmente en fetos, recién nacidos, lactantes y niños caracterizada porque al menos existe un compuesto caracterizado por las formulas B y/o A.

§56-58 Otra realización es una formulación microencapsulada destinada a incrementar la inteligencia potencial en fetos y bebés lactantes de leche materna -mediante el consumo de la leche materna con un vehículo alimentario apropiado en el que se añade la formulación microencapsulada-, en formulaciones de leche para lactantes y en niños, caracterizada porque contiene ácidos grasos omega-3 y omega-6 en una proporción entre 0.5 y 10.0, preferiblemente entre 1.4 y 5.7 y además contiene cerebrósidos en un porcentaje entre el 0,005% y 1% o/y opcionalmente compuestos A y/o B. Existe un mar de combinaciones de ratios entre omega-3 y omega-6, que no tienen una base científica firme, y muchos artículos científicos difieren en las recomendaciones. Por contra, existen patentes que cubren todos los rangos imaginables de combinaciones. Los inventores de la presente invención adoptan un rango que está dentro de los márgenes más aceptados por las autoridades médicas de diversos países. La novedad de esta formulación es la incorporación de cerebrósidos y opcionalmente

compuesto A o B, así como el método de proporcionar al consumidor UFAs con ausencia de malos olores o productos de degradación de los UFAs. Los inventores han comprobado que en un proceso industrial empleado para la fabricación de leche con ácidos w-3, el 50% de los w-3 originales se pierde durante la homogenización y pasteurización. Con nuestras microcápsulas, a nivel industrial, en el peor 5 de los casos probados a nivel industrial (planta piloto) obtenemos un máximo de pérdidas de w-3 del 7%. Del mismo modo elegimos una formulación microencapsulada para su empleo en fórmulas infantiles, de acuerdo con la reivindicación 25 , caracterizada porque opcionalmente se prescinde de cualquier ácido graso omega-6 e, independientemente, opcionalmente se añade ácido gamma linolénico en una proporción del 1.25%; o una formulación microencapsulada para su empleo en 10 fórmulas infantiles, de acuerdo con la reivindicación 25, caracterizada porque opcionalmente se prescinde de cualquier ácido graso omega-3 e, independientemente, opcionalmente se añade ácido gamma linolénico en una proporción del 1.25%. También en una realización preferente, empleamos una formulación microencapsulada destinada a incrementar el desarrollo del córtex cerebral y la 15 inteligencia, caracterizada porque contiene ácidos grasos omega-3 y omega-6 en una proporción entre 0,5 y 10,0, preferiblemente entre 1.4 y 5.7 y además contiene cerebrósidos en un porcentaje entre el 0,005% y 1% y opcionalmente compuestos A y/o B.

§59, 83 Los inventores han formulado una bebida refrescante conteniendo una formulación de microcápsulas, producida de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque dicha bebida contiene microcápsulas, y estas a su vez contienen en su fase aceite ácidos omega-6 y/o omega-3, 20 opcionalmente con antioxidantes añadidos en la fase discontinua acuosa de la microcápsula o en la fase continua hidrofóbica de la microcápsula o en ambas, y la bebida contiene aromas o extractos de: uva, piña y al menos algún cítrico, preferiblemente entre el grupo de tangerina, naranja, mandarina, limón, lima, y los ácidos grasos omega-3 y/o omega-6 permanecen estables en la bebida, una vez finalizado todo el proceso industrial (incluyendo procesos usuales de estabilización microbiológica 25 como la pasteurización), al menos durante un mes (pérdida de omega-3 menor al 7,%). Tras más de un centenar de pruebas para enmascarar el aroma extraño proporcionado por las fuentes de omega-3, al final, el solicitante ha obtenido que un panel de expertos en catas no pudo detectar la presencia de aceite de pescado o de lino. Otra realización de la invención relacionada con ésta es zumo conteniendo 30 microcápsulas producidas de acuerdo con cualquier combinación adecuada de las reivindicaciones anteriores caracterizado porque (a) las microcápsulas contienen ácidos omega-3 provenientes de una formulación comercial basada en aceite comestible de lino; (b) la fase aceite contiene el aceite de lino y un emulgente basado en compuestos de soja (c) la fase agua contiene una mezcla de diferentes subclases de hidrocoloides del tipo de los alginatos y/o goma arábiga y/o kappa-carragenato y/o goma guar, además de un emulgente primario alimentario de HLB entre 10 y 14, y un modificador de viscosidad alimentario (d) y el pH de la formulación de microcápsulas está en el rango de 3-6, el 35 tamaño en el percentil 50 de las microcápsulas recién producidas está en el rango 1-10 µm. (e) el componente mayoritario del zumo es zumo de naranja. Opcionalmente el zumo es caracterizado

porque las frutas originarias del zumo se eligen del grupo: cítricos, piña, uva y porque contiene (todos los datos referidos a 150 mL de zumo) omega-3 en el rango 20-200 mg, omega-6 en el rango 10-100 mg y w-9 en el rango 5-50 mg; con un ratio de omega-3 / omega-6 de alrededor de 3 / 1.

5 §60-68 "Jugando" principalmente con el tipo de hidrocoloide o hidrogel empleado, los inventores son capaces de formular microcápsulas que se destruyen a pHs bajos (como el presente en el estómago humano) o son resistentes a pHs bajos (y pueden pasar por el estómago -conveniente para ciertas hormonas como la insulina -y ser rota la pared al incrementarse el pH en el intestino), así como paredes que son atacables por ciertas enzimas (p.ej., usando almidón en la pared, las amilasas destruyen la pared), o por presión al ser masticadas en la boca, o al ser gelificadas en presencia de saliva, soltando un aroma (o. ej. menthol) de forma muy rápida. Puesto que en ningún caso la invención está limitada a alimentación humana, las microcápsulas pueden ser diseñadas para las condiciones particulares de cada animal al que vayan a ser administradas (p.ej., el cerdo posee abundantes amilasas en la boca, a diferencia del hombre, y una microcápsula formada con almidón sería apropiada para dar un sabor a la comida agradable para el cerdo para incrementar la ingestión de comida y por tanto su peso, y el beneficio para el granjero).

10 §72 Las microcápsulas y formulaciones apropiadas son compatibles y deseables para alimentos en los que los ingredientes activos proceden de agricultura (término que incluye actividades agropecuarias y piscícolas) "biológica" y/o "ecológica", puesto que esto cae en la línea de una alimentación sana sin intervención de productos químicos extraños a la naturaleza. Obviamente, en esta realización, como en muchas otras ya mencionadas, todos los materiales usados deben ser permitidos para la alimentación.

15 §73 En una realización de la invención, con un espíritu completamente contrario al expresado en la reivindicación anterior, la formulación emplea para la obtención de ingredientes activos, organismos genéticamente modificados (GMOs), variedades vegetales hibridas u obtenidas mediante selección humana, así como cultivos microbiológicos seleccionados mediante cualquier técnica. Esta realización es posible pero no deseada porque los consumidores en general tienden a evitar los GMOs.

20 §74-76 Además de usos alimentarios, las microcápsulas producidas según nuestros procesos pueden incluirse en formulaciones medicinales, sean en combinación con principios activos no presentes en las microcápsulas o siendo los ingredientes activos presentes en las microcápsulas o formulación de las microcápsulas los únicos ingredientes activos de la preparación medicinal, incluyendo bajo el término preparación medicinal también materiales de contraste en radiología, semillas para radioterapia oncológica, termoterapia o terapia por irradiación de luz de cualquier longitud de onda. En una 25 realización preferente, contrastes para estudios radiológicos son muy apropiados usados en combinación con microcápsulas que admiten el paso por el aparato digestivo sin ser degradadas, y

entonces ser excretadas, para fines médicos (detección de sangrados por materiales de las microcápsulas sensibles a enzimas propias del plasma sanguíneo, por ejemplo)

§76-78 Puesto que muchos de los ingredientes activos beneficiosos para la salud son lábiles, especialmente a la oxidación, una realización de la invención es mantener las capsulas separadas del

5 alimento o bebida hasta unos momentos antes del consumo final, opcionalmente con un receptáculo que al ser apretado libera la formulación, preferentemente seca, al alimento o a la bebida.

Para mejor comprensión de la invención, se adjuntan 19 figuras, cuya explicación se comprende mejor atendiendo al ejemplo al que están referidas.

EJEMPLOS

5 **El Ejemplo 1.** En este ejemplo nosotros describimos los ingredientes activos utilizados para hacer una hachín una formulación conveniente para su aplicación al jugo anaranjado.

1.1. - Ingredientes Engrasan la fase [%] Flaxoil 25.00 Emulpur 1.00 Fase de Agua Dest. Riegue*
20.00 extracto Rosmary extrae extracto 2.80 Jugo de zanahorias 7.30 Orlistat (inhibidor del lipase)

10 1.00

1.2. - Encapsulation e ingredientes de la emulsificación [%] la solución de Alginato ** 25.00 Guar engoma (4% en el agua) 15.40 Lamegin 2.50 Keltrol 0.30

15 * Más 0.5% CaCl₂, 0.1% ácido ascórbico, 0.08% nipagil [todos en el agua]. ** La solución de Alginat = 5% LB de Manucol en el agua

1.2 Proceso: la fase de petróleo: pesa en una botella, homogeneiza en un baño ultrasónico? la fase agua pesa en una botella, homogeneiza en un baño ultrasónico? W/la emulsión O puso el petróleo entonces la fase de agua en el reactor, hace la emulsión con stirrer en 7350 rpm, 25 emulsión de min
20 ?(W/O)/W agrega la solución de alginate, stirrer en 350 rpm en 35°C

La disminución de la partícula a poco de que agrega la goma árabe, la commoción en 8350 rpm en 35 °C la disminución Adicional del tamaño de la partícula en breve después, agrega el Lamegin, Ultraturrax 8135 rpm en 35 °C? Curando del microcapsules 3000 rpm para 120 min en 75 °C? la Adición del modificador de la viscosidad después que 20 min agrega Keltrol,

25 en 5000 rpm? Enfriándose el baño de agua de parada, enfriándose a 5-10 °C? Llena arriba llena arriba directamente en paquete.Los Parámetros fisicoquímicos: pH = 6,5 tamaño de Partícula: D (v;0,5) : 12.57 μM D [mediana] (v;0,9) : 26.39 μM [percentil 90]

Los ejemplos 2 a 11

30 En la Mesa 1, presentamos una serie de microencapsulation procesa. Estos microencapsulations se ha hecho siguiendo el procedimiento general descrito arriba. Con los datos proporcionados en patentes previas no están en muchos casos suficiente en reproducir ni obtener las formulaciones reclamadas. Tanto los componentes como los resultados de las pruebas se muestran en la mesa 1. Los componentes de la formulación ingredientes activos se describen, éstos de la fase de petróleo y también éstos de la fase de agua. Los datos proporcionaron acerca de corresponder a de tamaño de partícula al percentil 50 -D (V; 0.5)- y el percentil 90 -D (V; 0,9). Podemos ver en la última fila la calidad de la formulación

resultante. Cuando podemos ver, los cambios pequeños en la composición pueden llevar a una materia formulada mala de microencapsulated.

El ejemplo 12 En la personificación presente, nosotros mostramos la liberación de microcapsules en un

5 cierto pH. Microcapsules roto en pH de estómago, mientras el microcapsules permanece intacto en el yogur, que es también ácido (pero no como sumamente ácido como el estómago). El objetivo del ejemplo presente deberá probar la tasa de la liberación de riboflavina de microencapsulated (según la invención presente) presenta en un yogur de probiotic. El yogur se ha preparado (20 kg) en un tradicional, hecho de mano, la manera, utilizando un "interno" la cultura de fermentación mantenida de

10 la última producción del yogur. La composición de la formulación (el porcentaje con el respeto para totalizar ingredientes activos) es: -Riboflavine 100 yogur del µG/el kg (menos de 0,1% de los ingredientes activos totales) -casei de Lactobacillus 10% (la solución en el agua de una cultura con 500 colonias por cm²) -el extracto de sativa de Avena 90% La formulación se ha preparado siguiendo el procedimiento general de encapsulación, con alginates como el hydrocolloid ligado de cruz y una

15 mezcla de goma de siliqua de Ceratonia y arbacic hydrocolloids como protector. Un no materia de ecpasulated se ha incluido en el experimento para mostrar las diferencias, y también una muestra en blanco. Un) la Prueba en medios ácidos (1 HCl, el búfer en pH 2,5) - las condiciones en el estómago B) Prueba la tasa de la entrega de vitamina B2, en una solución isotónica en pH 4,0 - las condiciones en un yogur orgánico -produjo en una granja orgánica. Un tiene como resultado medios

20 ácidos- se muestra claramente, que la liberación de Vitamina B2 de la Formulación GAT 032541 ocurren en condiciones de estómago. La cantidad media de Riboflavina liberado sucede después que 30 min. es 21,5 µG/el kg [se dice, una conversión de la muestra compensada de ca. 30 - 40 %]; después de 60 min., son liberados 25,7 µG/el kg [se dice, una conversión de la muestra compensada de ca. 40 - 50 %]. La tasa de la liberación en la materia de no-encapsuló es, como esperado, más alto. Después

25 que 30 min., el promedio liberó la cantidad de Vitamina B2 es 46,8 % [se dice, 40 - 50 % de la muestra compensada]; después que 60 min., son liberados 47,2 µG/el kg [se dice, una conversión de la muestra compensada de ca. 65 - 75 %]. El blanco no mostró ninguna liberación (el pico líquido de gas de chromatographic) de Riboflavina. B tiene como resultado medios de yogur- la Formulación GAT

30 032541 no liberan ninguna vitamina B2, mientras está en el yogur; por lo menos para uno y para una quincena. La muestra de no-encapsuló mostró una liberación leve de 0,021 µg/G después de 30 min., y 0,032 µg/G después de 60 min. Las muestras en blanco no mostraron ningún cambio notable en el contenido de Vitamina B2.

El ejemplo 13. Uno de los aspectos innovadores de la invención presente es su habilidad de mantener 35 los ingredientes activos fijos para el tiempo más largo con respecto al estado en el microencapsulation de la arte e incluso cualquier otro método de la formulación. Esto obviamente no solicita ingredientes activos fijos (E. G. los minerales). Hemos realizado las pruebas de la habilidad de

almacenamiento al quedarse los ingredientes activos iguales. El proceso de la encapsulación es básicamente como el uno presentado en el ejemplo 1, con la excepción que la pared secundaria se forma con goma de xanthan (de Fluka), el emulsionante es Softenol® 3767 (1%) y el modificador de la viscosidad es Glycosperse® (1%), la fuente de W-3 y W-6 ácidos adiposos eran el petróleo de pez 5 (harengus de Clupea).

Los resultados de este experimento se muestran en la mesa siguiente, donde apreciamos que la estabilidad de los ácidos adiposos, por 60 días en 45° C es excepcional. Palmitic Stearic ácido oleic ácido linoleic ácido ácido de linolenic alfa ácido W-3 ácidos % en el petróleo % en el petróleo % en el petróleo % en el petróleo % del petróleo D = 0 1,1 1.4 2,9 2,8 2,7 7,8 D = 30; 4 °C 1,1 10 1,4 2,7 2,6 2,5 7,8 D = 30; 25 °C 1,1 1,4 2,6 2,6 2,6 7,7 D= 30; 45°C 1,1 1,3 2,6 2,5 2,5 7,71, 1 1, 3 2,4 2,5 2,4 7,5

Ejemplo 14.

15 El problema mayor asociado con formulaciones nuevas reveladoras es la dificultad de inferir los resultados verdaderos de formulaciones pasadas. Por lo que muchos componentes (y las cantidades) pueda ser presente en un microencapsulation, el número de experimentos necesitados para una validación estadística buena es enormemente alto. Tenemos vence este problema con el estado en el arte las técnicas estadísticas asociadas al diseño experimental. Hemos utilizado un Plackett-Burman 20 Doblando el diseño experimental (somos interesados sólo en los factores principales, y no en interacciones para el propósito de este análisis), con 3 puntos centrales y un nivel aceptable de grados de error de la libertad (19). Esto justifica 27 corren (en vez del 64 necesitados en un diseño experimental regular -todas combinaciones) para investigar la influencia en la formulación final de: - la fase del Petróleo (el petróleo de grapeseed [50%] + el petróleo [50%] de pez de salmón) : 2 niveles, 25 10%-30 % - el extracto Natural (uva marca [50%] + decaffeinated [50%] verde de té) : 2 niveles, 10%-20 % - la solución de Alginato: 2 niveles, 5%-10 % - la solución de goma de Carrageen: 2 niveles, 5%-10 % - Yuccael extracto de glauca: 2 niveles, 3%-5 % - el homogeneización: 2 niveles, presenta-no presenta - el Rocio que seca: 2 niveles, presenta-no presenta
La variable independiente, está en este caso, un valor que refleja la oportunidad del microencapsulation 30 para propósitos industriales, en particular, para añadir a refrescos. Para evaluar esto el "índice de aceptabilidad" hemos utilizado la expresión: AccIndex = hemos desarrollado, por una serie de experimentos una mesa que da, para cada Tamaño de Partícula (y las otras variables) un valor en medio 0 y 1. La "densidad" (no el significado verdadero de la densidad) puede tener el valor 0, porque fuera de una gama definida, la densidad no se considera; también, el índice de la aceptabilidad 35 depende de las limitaciones de las otras variables (por ejemplo, si el grado de unreacted polímeros son más alto que 40%, damos a la aceptabilidad indexa un valor de 0, ningún asunto el valor del resto de los parámetros). La constante evalua ese justifica el peso de cada valor, se han desarrollado

especialmente para refrescos. Es claro que detrás de estos diseño experimental hay mucho trabajo implicado.

Esta manera, nosotros obtenemos (Statgraphics®) de un diseño de randomized sigue como, es "-1" el nivel más bajo y "1" el nivel más alto (dura la columna, el Indice de la Aceptabilidad)

5 Planta de Petróleo de corre/prueba Algin. Xanth. El yucca Hom. Rocío el Acc.Indexa
 1 0,0 0,0 0,0 0,0 0,0 0,0 0,0 0,0 2
 1,0 -1,0 -1,0 -1,0 1,0 -1,0 10 3 1,0 -1,0 1,0 1,0 -1,0 1,0 -1,0 95 4 1,0 1,0 -1,0 1,0 1,0 -1,0 1,0 60 5
 1,0 1,0 -1,0 -

10 1,0 -1,0 1,0 -1,0 84 6 -1,0 -1,0 1,0 1,0 1,0 1,0 32 7 1,0 -1,0 1,0 -1,0 -1,0 -1,0 1,0 20 8 0,0 0,0 0,0
 0,0,0
 0,0 0 9 -1,0 1,0 1,0 1,0 -1,0 -1,0 60 10 -1,0 -1,0 -1,0 1,0 -1,0 1,0 30 11 -1,0 -1,0 1,0 1,0 1,0 -
 1,0 1,0 28

15 12 1,0 1,0 -1,0 1,0 -1,0 -1,0 45 13 1,0 -1,0 1,0 1,0 1,0 -1,0 -1,0 31 14 -1,0 1,0 1,0 1,0 1,0 -1,0 1,0 1,0
 69 15 -1,0
 -1,0 -1,0 1,0 1,0 1,0 -1,0 85 16 1,0 -1,0 -1,0 01,0 1,0 1,0 93 17 -1,0 1,0 -1,0 -1,0 1,0 -1,0 1,0 15 18 -
 20 1,0 -1,0 -
 1,0 -1,0 -1,0 -1,0 -1,0 7 19 1,0 -1,0 -1,0 1,0 -1,0 1,0 1,0 54 20 -1,0 1,0 -1,0 1,0 1,0 1,0 -1,0 61 21 -1,0 -
 1,0 1,0

25 -1,0 -1,0 1,0 -1,0 12 22 1,0 1,0 1,0 1,0 1,0 1,0 69 23 1,0 1,0 1,0 -1,0 1,0 1,0 -1,0 81 24 0,0 0,0
 0,0,0 0,0 0,0
 0,0 0 25 -1,0 1,0 1,0 -1,0 1,0 -1,0 -1,0 20 26 1,0 1,0 1,0 -1,0 -1,0 -1,0 1,0 17 27 -1,0 1,0 -1,0 -1,0 -1,0
 1,0 1,0 72

30 Los resultados del análisis de ANOVA mostraron en la Mesa 2 exposición que todos los parámetros
 estudiaron la influencia la aceptabilidad final del producto. Esto es indicado por el P-valor (<0.05 en
 todo embala), como hábil en la estadística apreciaría. Así, a desarrollar una formulación de refrescos
 de mejorar de salud, nosotros no podemos descuidar que cualquiera de los efectos de todas las
 variables probó. Es notable que la mayoría de los parámetros importantes en este tipo de
 35 microencapsulation para refrescos, el homogenización tiene la influencia extrema en el microcapsules
 final.

El ejemplo 15.

Hemos probado la estabilidad de una formulación (según el ejemplo 9, mejorando los resultados previos con la adición de un secundario emulsionante -atraviesa 65, 5%-) de esporas de subtilis de Bacilo. Luego probamos que realmente las esporas eran viables (sembrando en el agar de dextrosa de papa con el desarrollo de colonias). Los resultados de la estabilidad del microcapsules, basado en la estabilidad del tamaño de la partícula de la dispersión, en envejecimiento diferente tiempos, se muestran en el Fig. 9. Allí es la exposición la distribución del tamaño de la partícula del microcapsules (el diámetro exterior, cuando en el caso de multiencapsulación). Las curvas diferentes obedecen a tiempos diferentes de almacenamiento y temperaturas. Un = inicial (time=0, T = 25 °C) B = después 5 que 60 días en 3 °C C = después que 60 días en 25 °C D = después que 90 días en 25 °C La forma de las curvas es homogénea, significando que el breakdown de las cápsulas no ha ocurrido. Note que el 10 tamaño de la partícula es que del microcapsules (los valores se traman cuando el mostrador ha llegado a medidas de tamaño de partícula de 1,000,000). Si tuvimos 15 esporas liberadas en los medios, la forma de la curva habría cambiado, y habría cambiado también a la izquierda, porque las esporas de subtilis de Bacilo están en la gama 1 a 2 μM.

El ejemplo 16.

En el método del análisis de formulaciones, nosotros hemos obtenido los esquemas de la viscosidad vs. el énfasis de tijeras. El pico mostró en el Fig. 10 a 12 son características de nuestra formulación. Indica 20 que el dimishes de la formulación de microencapsulated progresivamente su estructura interna debido a la fuerza aplicada (las tijeras el enfasis), pero después que un espacio de tiempo (fuerza) mientras las fuerzas cohesivas que mantienen la estructura macromolecular de la formulación fija se rompen (a saber, hasta el pico mostrado). Note que el microcapsules no se rompe, sino, la estructura que mantiene el microcapsules en dispersado, la precipitación de without, coacervation o ninguna 25 deformación de la formulación. Cuándo el macromolecular las fuerzas cohesivas (las fuerzas principalmente electrostáticas) son bajo (Fig. 13) nosotros no observamos ningún pico, pero una disminución progresiva en la viscosidad con tijeras enfatiza aplicado, porque, en tal gama más baja de la viscosidad, las fuerzas cohesivas se rompen fácilmente. Este tipo de la conducta es aceptable en 30 nuestra formulación, pero es menos deseable que el uno representado en Higos. 10 a 12. Cuándo las curvas son casi lineales (la curva más baja de Fig. 13), esto significa que tratamos con un líquido con la conducta newtoniana, el último no es conveniente cualquiera para nuestra formulación.

El ejemplo 17.

En este ejemplo nosotros mostramos otra personificación de la invención, donde allí se encapsula los minerales. En la microfotografía (Fig. 14) podemos apreciar la inclusión de minerales inorgánicos dentro del centro de un microcapsule. El selenio (de una cultura conveniente de levadura) y citrato de zinc se ha agregado. Se muestra claramente (ovale y flecha) un cristal de citrato de zinc formó en la

fase del petróleo, al mismo tiempo que observamos el efecto de multiencapsulation, donde las partículas pequeñas alrededor de son que microcapsules auténtico encerró dentro del microcapsule más grande que contiene los cristales.

5 **El ejemplo 18.**

En el ejemplo presente nosotros mostramos dos tipos diferentes de microcapsules. En la microfotografía (Fig. 15), apreciamos solo microcapsules (dentro del rectángulo) y también un microcapsule con más microcapsules adentro (dentro del óvalo). El ajuste de la luz y enfocar se debe hacer de tal manera los dos tipos comparados de microcapsules están en la misma distancia del 10 objetivo. Entonces, una diferencia grande en la refracción de la luz muestra el grado de microencapsulation. En la segunda microfotografía, nosotros somos capaces de ver multi microcapsules, con una pared exterior (), la pared interior () -m, un microcapsule dentro de otro microcapsule (), la fase del petróleo (), la fase continua de agua () y la fase discontinua de agua.

15 Para una mejor comprensión de los reclamos, nosotros observaremos eso: · El término "microorganismo (s)" la referencia de marcas a toda clase de seres vivos referidos también como "microbios", a saber seres vivos del grado más bajo de la evolución. El término incluye también a no clasificó claramente las estructuras orgánicas (no consideró viviendo seres por muchos científicos) como virus, viroids, mycoplasmas, etc. · Comestibles incluyen ambos sólido y líquido, a saber, las 20 bebidas (alcohólico y sin alcohol, las salsas, los jugos, los productos de lechería, etc..) Los Comestibles O se refieren también para esos utilizado en la producción de ganado, y cuando apropiarse, para el microorganismo la producción. · El término "alimentos orgánicos" se refieren ambos a esos alimentos que se producen sin la ayuda de cualquiera sintetizaron (en otras palabras, el humano producido, por ejemplo incluyendo con ayuda de microbios) sustancias químicas, de otra manera que esos utilizado 25 por siglos para producir alimentos. O También, este término incluye esos alimentos que se producen bajo un número restringido de sustancias químicas que se pueden implicar en la producción de alimento y/o ganado. A veces, este segundo tipo de la producción de alimento se llama "alimentos ecológicos". · El término "el grado de alimento" significa eso "es comestible", este concep puede diferir legalmente de país al país. · El término "microcapsule de unidad" se refiere a un microcapsule 30 que no contiene cualquier otro microcapsule más pequeño dentro de lo. · El término la "agricultura" incluye la producción de planta y producción animal, y los comestibles derivaron del mismo.

REIVINDICACIONES

1.- Proceso de multi-microencapsulación continua, mediante polimerización interfacial e in-situ, de materiales biológicamente activos caracterizado porque

5 (a) en un primer paso se adiciona una fase agua que contiene un iniciador de polimerización y, opcionalmente al menos un material biológicamente activo, a una fase aceite, que contiene opcionalmente al menos un material biológico activo; adicionalmente existe al menos un emulgente en al menos una de las dos fases mencionadas, y existe un material biológico activo en al menos una de las dos fases

10 (b) en un segundo paso se añade una solución o dispersión acuosa conteniendo al menos un hidrocoloide, que provoca una inversión de fases, y al mismo tiempo el hidrocoloide comienza a depositarse y a polimerizarse en las paredes de las nuevas gotas consistentes en una emulsión agua en aceite, ocurriendo también un entrecruzamiento de los polímeros de hidrocoloide, opcionalmente en presencia de cationes

15 (c) en un tercer paso, se añade una solución o dispersión acuosa que contiene al menos un coloide protector, el cual comienza a depositarse en la superficie de las gotas de agua en aceite, y a polimerizarse y entrecruzarse consigo mismo y con el hidrocoloide

 (d) después se añade una solución o dispersión acuosa de emulgente primario que permite una notable reducción del tamaño de las gotas de agua en aceite

20 (e) en el proceso de reducción de tamaño de gotas, las parcialmente formadas microcápsulas se deaglomeran y reaglomeran, ocurriendo eventualmente un encerramiento de gotas dentro de otras mayores (multi-microencapsulación)

 (f) cuando ha pasado suficiente tiempo para que las gotas de agua en aceite se recubran de, al menos, un hidrocoloide y, al menos, un coloide protector, se incrementa la temperatura para fortalecer 25 la pared de las mencionadas gotas; en este instante ya son microcápsulas o multi-microcápsulas en suspensión acuosa

 (g) opcionalmente se seca la formulación para obtener polvo, y opcionalmente se reformula mediante técnicas pertenecientes al estado de la técnica para obtener (o ser mezcladas las microcápsulas en) polvos mojables, gel, cremas cosméticas o medicinales, productos de baño, medios de cultivo de microorganismos; opcionalmente se añaden aditivos (opcionalmente antiaglomerantes) 30 para formulaciones secas de las microcápsulas.

 (h) todo el proceso –opcionalmente excepto el paso g)- se produce bajo agitación continua.

2.- Proceso de preparación de una suspensión de microcápsulas caracterizado porque:

(a) dos soluciones diferentes (Fig.1) 1a (aceite) y 1b (agua) se mezclan mediante la adición de 1b a 1a, estas soluciones conteniendo ingredientes activos y opcionalmente cationes libres o secuestrados para ser liberados posteriormente

(b) gracias a un emulgente alimentario que puede estar en la solución 1a o en la 1b, se forma 5 una emulsión de gotas de agua (10) en la fase aceite (9). Este paso se concluye con la formación de la emulsión 1c, en donde en la fase aceite (9) están solubilizados o dispersados los, preferiblemente, ingredientes activos liposolubles; también se forma una emulsión de agua en aceite, con las gotas de agua (10) conteniendo, preferiblemente, los ingredientes activos hidrosolubles; la solubilidad en la fase aceite o agua de los ingredientes activos pudiendo ser modificada por derivatización del (los) 10 ingrediente(s) activo(s)

(c) después se añade la solución 2b de al menos un hidrocoloide —capaz de ser polimerizado y entrecruzado-, y opcionalmente conteniendo al menos un ingrediente activo, a la emulsión existente en 1c.

(d) seguidamente ocurre una inversión de fases, y tenemos gotas dispersas (11) que son una 15 emulsión de agua (12) en aceite, dispersas en el medio continuo (24), es decir, agua.

(e) después, (Fig. 5) añadimos una solución o dispersión 5a, conteniendo al menos un hidrocoloide (15), que actúa como coloide protector. La solución o dispersión 6a que contiene el emulgente primario se añade a la emulsión 2a.

(f) cuando las reacciones de polimerización y entrecruzamiento se consideran terminadas y se 20 alcanza un grado de reducción del tamaño de partícula en el rango de 0.1 µm a 30 µm, la temperatura que permanecía entre 30 °C y 70 °C se aumenta a 60 °C – 150 °C.

(g) finalmente se añade un modificador de viscosidad

(h) opcionalmente, la formulación puede ser secada mediante atomización (spray-dry), o 25 cualquier forma perteneciente al estado de la técnica, y ser recogidas y formar polvos secos, polvos autoemulsionables, geles, cremas o cualquier forma líquida que las contenga (incluyendo una dispersión en aceite), así como también pueden ser liofilizadas.

3.- Proceso de microencapsulación de materiales biológicamente activos de acuerdo con las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque tanto el (los) hidrocoloide(s) como el (los) coloide(s) protector(es) se añaden conjuntamente en forma de solución o dispersión acuosa, evitando así, en el proceso descrito en la primera reivindicación, el paso (d), al estar incluido el coloide protector en la solución descrita en la reivindicación 1 punto (c) o reivindicación 2 punto (e).

4.- Proceso de microencapsulación de materiales biológicamente activos de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el coloide protector o los coloides protectores son del grupo químico de los hidrocoloides.

10 5.- Proceso de microencapsulación de materiales biológicamente activos de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque los hidrocoloides y los coloides protectores son preferentemente escogidos del grupo de: quitosanas, almidón, dextrinas, ciclodextrinas, celulosas, lignina, pectinas, agar, alginatos, carragenatos, gelatinas, goma guar, goma arábiga, gelatina, 15 tragacantos, lignosulfonatos, goma de Caraya, goma de Ceratonia siliqua, saponina, goma xantana, gomas de semillas, galactomananas, arabanogalactanas, beta-glucanos, inulina, psyllium, goma acacia; en todas sus formas isoméricas y estereoquímicas, en todas sus variantes con respecto a la cantidad y proporción de monómeros u oligómeros constituyentes del hidrocoloide, en todas sus variantes de presentación, como sales de cationes metálicos o sales de compuestos nitrogenados o fosforados o 20 sulfurados, así como de cualquiera de los productos de derivatización de los mencionados hidrocoloides.

25 6.- Proceso de microencapsulación de materiales biológicamente activos de acuerdo con las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el emulgente primario tiene un balance hidrofilico - lipofílico (HLB) en el rango 9-16, preferiblemente 12-14.

30 7.- Proceso de microencapsulación de materiales biológicamente activos de acuerdo con las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque, en la primera emulsión formada, las gotas de agua en aceite (10) tienen un tamaño de partícula de entre 50-500 µm, preferiblemente entre 70-200 µm.

8.- Proceso de microencapsulación de materiales biológicamente activos de acuerdo con las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque las microcápsulas formadas (7b) tienen un tamaño de partícula de en el rango 0.1-100 µm, preferiblemente en el rango 1-30 µm, mas preferiblemente en el rango 1-5 µm.

9.- Proceso de microencapsulación de materiales biológicamente activos de acuerdo con las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque las microcápsulas formadas (7b) tienen un tamaño de partícula que varía con el tiempo, por agregación de microcápsulas, siendo el tamaño de partícula óptimo justamente cuando se va hacer uso de la formulación de microcápsulas.

5 10.- Proceso de microencapsulación de materiales biológicamente activos de acuerdo con las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque las revoluciones por minuto del agitador usado para emulsionar y/o disminuir el tamaño de partícula permanecen en el rango de 3000 a 25000, siendo mayor éste valor durante la formación de la primera emulsión y menor cuando se añade el modificador de viscosidad.

10 15.- Proceso de microencapsulación de materiales biológicamente activos de acuerdo con cualquier combinación adecuada de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la agitación se lleva a cabo mediante dos tipos de agitadores diferentes, uno de dientes y otro de tipo ancla.

15 20.- Proceso de microencapsulación de materiales biológicamente activos de acuerdo con cualquier combinación apropiada de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque al menos un hidrocoloide es substituido por un hidrogel, opcionalmente aquellos basados en albúmina, alginatos, policarboxilatos, poli-L-láctido, almidón, y derivados.

20 25.- Proceso de microencapsulación de materiales biológicamente activos de acuerdo con cualquier combinación apropiada de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la solución o dispersión acuosa de hidrocoloide consiste en una mezcla binaria o ternaria de los hidrocoloides de acuerdo con la reivindicación 5 y/o hidrogeles de acuerdo con la reivindicación 12.

25 30.- Proceso de microencapsulación de materiales biológicamente activos de acuerdo con cualquier combinación apropiada de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la solución o dispersión acuosa de coloide protector consiste en una mezcla binaria o ternaria de los hidrocoloides mencionados en la reivindicación 5.

30 35.- Proceso de microencapsulación de materiales biológicamente activos de acuerdo con cualquier combinación apropiada de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque además de compuestos biológicamente activos, las microcápsulas o la fase acuosa en la que están dispersas, contienen compuestos que facilitan o estabilizan la estructura de la microcápsula.

35 16.- Proceso de microencapsulación de materiales biológicamente activos de acuerdo con cualquier combinación de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la fase acuosa continua en la

que están dispersas las microcápsulas contiene materiales biológicamente activos, que han sido añadidos previamente en forma de disolución, dispersión o emulsión en alguna de las soluciones de; hidrocoloide(s), coloide(s) protectores, emulgente(s) primario(s), dichas soluciones siendo empleadas en el proceso de acuerdo con las reivindicaciones precedentes.

5

17.- Proceso de microencapsulación de acuerdo con cualquier combinación adecuada de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque se realiza bajo al menos una de las siguientes condiciones: en vacío, presión reducida, en presencia de un gas inerte, preferentemente nitrógeno o helio, protegido de luz de cualquier longitud de onda, en condiciones estériles.

10

18.- Proceso de microencapsulación de materiales biológicamente activos de acuerdo con cualquier combinación de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque las soluciones o dispersiones acuosas son sustituidas por soluciones o dispersiones: (i) basadas en extractos acuosos, (ii) con un contenido en alcoholes (con peso molecular inferior a 144 unidades de masa atómica) no superior al 15 40%, siendo el resto agua (iii) de compuestos solubles o dispersables en agua.

19.- Proceso de microencapsulación de materiales biológicamente activos de acuerdo con cualquier combinación de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la fase aceite es un aceite parcialmente hidrogenado o una cera, eventualmente miel.

20

20.- Proceso de microencapsulación de materiales biológicamente activos de acuerdo con cualquier combinación de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la principal funcionalidad de la fase agua o la fase aceite es actuar de regulador térmico de la microcápsula, estabilizando las microcápsulas y compuesto(s) activo(s) presente(s) en ellas frente a cambios de temperatura, siendo 25 posible añadir a la fase agua compuestos que disminuyan el punto de congelación, o que aumenten su punto de ebullición; asimismo, también se pueden añadir estos u otros materiales a la fase aceite, siempre con el objetivo de modificar las propiedades térmicas de la formulación y/o microcápsulas.

30

21.- Proceso de microencapsulación de materiales biológicamente activos de acuerdo con cualquier combinación apropiada de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque en alguna de los pasos del proceso se añade al menos un estabilizante microbiológico comprendido en el estado de la técnica, en al menos una de las fases agua o aceite.

35

22.- Proceso de microencapsulación de materiales biológicamente activos de acuerdo con cualquier combinación apropiada de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque en alguna de los pasos del proceso se añade al menos un estabilizante microbiológico comprendido en el estado de la

técnica a una formulación seca de las microcápsulas (eventualmente liofilizadas, en forma de polvo, en forma de gránulos).

23.- Proceso de microencapsulación de acuerdo con cualquier combinación apropiada de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque tras el secado de las microcápsulas, estas se reformulan y dispersan en una fase aceite o en un gel o en cualquier material semisólido o en una solución alcohólica o en un disolvente orgánico.

24.- Proceso de microencapsulación de materiales biológicamente activos de acuerdo con cualquier combinación apropiada de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque se aplican a cuales quiera alimentos y bebidas destinados a consumo humano, opcionalmente, pero no de modo limitante: cereales y derivados (opcionalmente muesli, cereales para leche), bollería y pastelería, azúcares y derivados (opcionalmente chocolates, dulces, turrones, mazapanes), dulces dietéticos (con bajo nivel de calorías), en alimentos de régimen y para diabéticos, aceites y derivados, lácteos y derivados, huevos, verduras y hortalizas, legumbres, frutas, tubérculos y derivados, tallos comestibles, snacks, aperitivos, raíces comestibles (opcionalmente regaliz), bayas y productos silvestres, conservas de frutas, frutos secos, carnes, embutidos, pescados, mariscos y crustáceos y sus conservas, bebidas alcohólicas y no alcohólicas, bebidas carbonatadas o no carbonatadas, zumos, jarabes, néctares, especias, condimentos, comidas precocinadas, alimentos pre-procesados (masa de pan congelada), pizzas, miel.

25.- Proceso de microencapsulación de acuerdo con cualquier combinación apropiada de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque como materiales biológicamente activos se elige al menos un compuesto elegido entre el grupo de ácidos grasos omega 3; opcionalmente también omega 6 y/o omega 9 provenientes del pescado o de aceites de lino y estos ácidos grasos se acompañan opcionalmente de antioxidantes, -preferiblemente de té verde- y las microcápsulas así producidas se aplican en galletas, conocidas en muchos países como del tipo "cookies", en muesli o cereales con alto contenido en fibra; siendo el contenido total respecto a 100 gramos de producto final (por ejemplo galleta) de ácidos grasos omega 3 más omega 6 (en su caso) más omega 9 (en su caso) aproximadamente de 50mg a 400 mg.

26.- Proceso de microencapsulación de acuerdo con cualquier combinación apropiada de las reivindicaciones precedentes caracterizado porque una o la principal funcionalidad de las microcápsulas producidas es prevenir la liberación de aromas indeseables para el consumidor (sea humano o animal), opcionalmente los aromas típicos del pescado u otras fuentes de materiales biológicamente activos.

27.- Microcápsulas producidas mediante un proceso continuo de microencapsulación caracterizadas porque (a) contienen ingredientes activos beneficiosos para la salud humana; (b) la pared de las microcápsulas esta compuesta por una mezcla de al menos dos hidrocoloides, tal mezcla polimerizada y entrecruzada, tales hidocoloides son comestibles; (c) el grado de polimerización, entrecruzamiento y naturaleza de los hidrocoloides influye en la liberación controlada de los compuestos activos y la protección contra el oxígeno y/o luz y/o temperatura; (d) las microcápsulas contienen en su interior una emulsión de agua en aceite, existiendo opcionalmente ingredientes activos en la fase aceite, opcionalmente en la fase agua u opcionalmente en ambas fases y además, pueden contener microcápsulas más pequeñas (multi-encapsulación posible hasta, al menos, 5 grados de multi-encapsulación); (e) la media del tamaño de las microcápsulas se encuentra en el rango 0,1 μm – 100 μm , preferiblemente en el rango 1 μm – 10 μm (f) son producidas mediante un proceso continuo de multi-microencapsulación por polimerización interfacial in situ.

28.- Microcápsulas producidas de acuerdo con cualquier combinación apropiada de las reivindicaciones precedentes, caracterizadas porque los materiales microencapsulados se liberan por motivo de al menos un factor elegido del grupo de: pH, temperatura, presión, fuerza iónica, osmosis, volatilización, presencia de compuestos que disuelven la pared de la microcápsula.

29.- Formulación de microcápsulas de acuerdo con cualquier combinación apropiada de las reivindicaciones precedentes caracterizada porque se somete a operaciones pertenecientes al estado de la técnica concernientes a protección contra microorganismos, nocivos y/o no deseados tanto en la formulación recién terminada o posibles microorganismos colonizadores de la formulación o alimento al que se destina, siendo éstas operaciones eventualmente: esterilización, estabilización de microorganismos, pasteurización, UHT, ozonización, rayos UV, adición de productos antimicrobianos químicos (tanto de síntesis como naturales), irradiación con rayos gamma.

30
30.- Microcápsulas formadas de acuerdo con cualquier combinación de las reivindicaciones anteriores, caracterizadas porque son usadas para proporcionar anabolitos y/o nutrientes en medios de cultivo microbiológico de una manera continua o casi continua.

31.- Microcápsulas formadas de acuerdo con cualquier combinación de las reivindicaciones precedentes caracterizadas porque son usadas para proporcionar anabolitos y/o nutrientes en medios de cultivo microbiológico, y la liberación de al menos un ingrediente activo se produce cuando se alcanza cierto pH en el medio de cultivo.

32.- Microcápsulas formadas de acuerdo con cualquier combinación apropiada de las reivindicaciones precedentes, caracterizadas porque son usadas para proporcionar anabolitos y/o nutrientes en medios de cultivo microbiológico, y la liberación de al menos un ingrediente activo se produce cuando se alcanza cierta concentración de al menos un enzima, en el medio de cultivo.

5

33.- Microcápsulas formadas de acuerdo con cualquier combinación adecuada de las reivindicaciones precedentes, caracterizadas porque son usadas para proporcionar anabolitos y/o nutrientes en medios de cultivo microbiológico, y la liberación de al menos un ingrediente activo se produce cuando se alcanza cierta concentración de al menos un compuesto químico (preferiblemente etanol) en el cultivo.

10

34.- Microcápsulas de acuerdo con cualquier combinación apropiada de las reivindicaciones precedentes, caracterizadas porque contienen al menos un ingrediente activo beneficioso y se añaden a edulcorantes naturales o artificiales, sal, pimienta, especias y condimentos en general, de tal forma que la adición de los citados condimentos a los alimentos hace que se incremente el valor nutritivo, o beneficio para la salud, de los alimentos.

15

35.- Microcápsulas de acuerdo con cualquier combinación apropiada de las reivindicaciones precedentes, caracterizadas porque se les ha añadido al menos un protector o bloqueador y/o estabilizador y/o absorbente de rayos ultravioleta.

20

36.- Formulación de microcápsulas de acuerdo con de acuerdo con cualquier combinación apropiada de las reivindicaciones precedentes caracterizada porque los ingredientes activo(s) se eligen entre el grupo: té verde, té negro, cacao, vino tinto o uvas tintas u orujos de unas tintas, sidra o manzana o zumo de manzana, germen o salvado de cereales, carlotas o zanahorias, chili, ajo, rábano (en especial, rábano picante).

25

37.- Proceso de microencapsulación de materiales biológicamente activos beneficiosos para la salud humana y demás animales, de acuerdo con cualquier combinación adecuada de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque al menos uno de los compuestos biológicamente activos presentes en la formulación es preferiblemente escogido entre los grupos:

30

(a) flavonoides en general y sus derivados: antocianidinas, pro-antocianidinas, oligomeroprocyanidina, isoflavonas, chalconas, catequina, epicatequina, epicatequina galato, epigalocatequina, epigalocatequina gallato, eriocitrina, narirutina, rutina, naringina, miricitrina, hesperidina, miricetina, eriodictiol, fisetina, quer cetina, naringenina, luteolina, hesperitina, kaempferol, isorhamnetina, apigenina, rhamnetina, galangina, quer citrina, quer cetina, diosmetina, taxifolina, galandina, biochanina A, genisteina, eriodictiol, chrysina, hidroxitirosol, oleuropeina, glabridina, licochalcona, daidzeina, matairesinol, secoisolariciresinol, enterodiol, enterolactona, equol, desmetilangolensina, luteoferol, luteolinidina, apiferol, apigenidina, leucocianidina, pelargonidina

(b) ácidos fenólicos en general y sus derivados (preferiblemente esteres, éteres, glicósidos, rutinósidos y aminas): gálico, sinálico, síringico, cafeico, clorogénico, ferúlico, (o-, m- or p-) cumárico, guaiacol, (o-, m- or p-) cresol, 4-etilfenol, 4-vinilguaicolo, p-hidroxibenzoico, procatecuico, vainílico, hidroxicinámico, taninos en general, elagiotaninos, galotaninos.

5 (c) amidas estructuralmente combinadas comprendiendo ácidos hidroxicinámicos y ácidos antransfílicos (avenantramidas), avenasterol, ácidos hidroxicinámicos estructuralmente combinados con ácidos grasos de cadena larga saturados o insaturados, ácidos hidroxicinámicos estructuralmente combinados con alcoholes, indoleaminas, melatonina, inulina; glutatión

10 (d) terpenoides en general y sus derivados, monoterpenos, diterpenos, sesquiterpenos, triterpenos, tetraterpenos, incluyendo los carotenoides, alfa-caroteno, fitotoeno, ciclo-artenol, beta-caroteno, ionona, zeaxantina, capsantina, astaxantina, cantaxantina, violaxantina, mutatoxantina, luteoxantina, auroxantina, neoxantina, apo-carotinal, xantofilas.

15 (e) antioxidantes usados comúnmente en la industria alimentaria (y sus derivados) del tipo de butilhidroxianisol, 2,6-di-ter-butilhidroxitolueno, ter-butilhidroquinona, 2,6-di-ter-butilhidroquinona, 2,6-diterbutyl-4-hidroximetilfenol, 2,4,5-trihidroxibutirofenona, tocoferoles y sus derivados, [alfa-, beta-, gamma- y delta-] tocopherol; tocotrienoles y sus derivados, [alfa-, beta-, gamma- y delta-] tocotrienoles; tococromanoles

20 (f) ácido alfa-lipoico; coenzima Q-10; yohimbina; escualeno; fitoestrógenos; clorofila; vitaminas; aminoácidos (preferiblemente L-arginina, cistina y cisteína) y sus correspondientes polímeros orgánicos como lo son los oligopeptidos, preferiblemente carnitina y carnosina, peptidos, enzimas; inhibidores enzimáticos, preferiblemente inhibidores de las fenolasas, oxigenasas, lipooxigenasas, peroxidases y lipasas;

25 (g) así como minerales, oligoelementos, en especial aquellos que participan en procesos redox in vivo como el selenio, zinc y magnesio.

38.- Proceso de microencapsulación de materiales biológicamente activos de acuerdo con cualquier combinación apropiada de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque al menos uno de los materiales activos procede preferiblemente de: *Medicago sativa*, *Pimenta officinalis*, *Hibiscus abelmoschus*, *Angelica archangelica*, *Galipea officinalis*, *Catuaba*, *Pimpinella anisum*, *Ferula foetida*, *Ferula asafetida*, *Melissa officinalis*, *Myroxylon pereirae*, *Ocimum basilicum*, *Pimenta acris*, *Citrus aurantium bergamia*, *Prunus amygdalus*, *Citrus aurantium*, *Citrus aurantium amara*, *Piper nigrum*, *Prunus spinosa*, *Aniba rosaeodora*, *Camelia oleifera*, *Camelia sinensis*, *Carum carvi*, *Elettaria cardamomum*, *Ceratonia siliqua*, *Mate* (*Illex praguaiensis*), *Daucus carota*, *Ducus carota sativa*, *Cascarilla*, *Marapuama*, *Apium graveolens*, *Anthemis nobilis*, *Matricaria chamomilla*, *Anthemis nobilis*, *Anthriscus cerefolium*, *Cichorium intybus*, *Cinnamomum spp.*, *Cinnamomum zeylanicum*, *Cymbopogon nardus*, *Salvia sclarea*, *Trifolium pratense*, *Theobroma cacao*, *Coffea arabica*, *Coriandrum sativum*, *Cuminum cyminum*, *Taraxacum officinale*, *Sambucus nigra*, *Elderweiss*,

Helichrysum italicum, Foeniculum vulgare, Trigonella foenumgraecum, Arabidopsis spp., Zingiber officinale, Citrus grandis, Psidium guajava, Humulus lupus, Marrubium vulgare, Monarda punctata, Hyssopus officinalis, Jasminum officinale, Jasminum grandiflorum, Juniperus spp. Juniperus communis, Eucaliptus officinalis, Cola acuminata, Laurus nobilis, Lavandula spp. Lavandula hybrida, Taxus baccata, Citrus medica limonum, Myristica fragans, Marjorana hortensis, Thymus spp., Thymus officinalis, Thymus mastichina, Ilex paraguarensis, Chamomilla recutita, Saccharum officinarum, Myristica fragans, Allium cepa, Citrus aurantium dulcis, Carum petroselinum, Mentha pulegium, Mentha piperita, Pimenta officinalis, Chimaphila umbellata, Punica granatum, Pelargonium spp., Pelargonium graveolens, Rosmarinus officinalis, Crocus sativus, Salvia app., Salvia officinalis, 10 Mentha spicata, Mentha viridis, Satureja hortensis, Satureja hortensis, Origanum majorana, Tamarindus indica, Citrus reticulata, Artemisia dracunculus, Thea sinensis, Thymus vulgaris, Polianthes tuberosa, Curcuma longa, Prunus serotina, Thymus serpillum, Satureja Montana, Cananga odorata, Curcuma zedoaria, Plantago major, Adansonia digitata, Ananas comosus, Artocarpus altilis, Carica papaya, Lycopersicon esculentum, Cephalophorus spp., Vaccinium myrtillus, Thymus 15 aragonensis, Thymus spp., Citrus aurantiifolia, Citrus paradisi, Cucumis melo, Cucurbita spp., Vitis spp., Vitis vinifera, Mangifera indica, Lamiaceae (Coleus, Hedeoma, Hyptis, Leonurus, Leucas, Lycopus, Marrubium, Mentha, Monarda, Perilla, Prunella, Salvia, Stachys, Teucrium, Thymus), Cannabis spp., Digitalis lanata, Adonis vernalis, Aesculus hippocastanum, Frazinus rhynchophylla, Agrimonia eupatoria, Rauvolfia septentina, Andrographis paniculata, Areca catechu, Atropa belladonna, Berberis vulgaris, Ardisia japonica, Betula alba, Ananas comosus, Camellia sinensis, Cinnamomum camphora, Camptotheca acuminata, Potentilla fragarioides, Erythroxylum coca, Papaver somniferum, Colchicum autumnale, Claviceps purpurea, Digitalis purpurea, Digitalis lanata, Glaucium flavum, Papaver somniferum, Gossypium spp., Hyoscyamus niger, Camptotheca acuminata, Piper methysticum, Lobelia inflata, Crotalaria sessiliflora, Nicotiana tabacum, Physostigma venenosum, 20 Ephedra sinica, Cinchona ledgeriana, Rhododendron molle, Datura spp., Taxus brevifolia, Strychnos nux-vomica, Stevia rebaudiana, Theobroma cacao, Valeriana officinalis, Pausinystalia yohimbe, Ephedra spp. Crataegus oxyacantha, Hamamelis virginiana, Hydrastis Canadensis, Hypericum perforatum, Potentilla erecta, Ledum palustre, Salvia officinalis, Chamomilla recutita, Arctostaphylos uva, Eucommia ulmoides, Mytilus galloprovincialis, Diplazium esculentum, Manihot utilissima, 25 Sauvagea androgynus, Terminalia arjuna, Iberis amara, Crataegus spp., Arbutus unedo, Cynara scolymus, Amaranthus caudatus, Alchornea laxiflora, Alpinia officinarum, Xanthophyllumyces dendrophous, Crataegus monogyna, Taxus yunnanensis, Bacopa monniera, Cistus albidus, Ocimum basilicum, Rosmarinus officinalis, Thymus vulgaris, Bixa orellana, Centella asiatica, Urtica dioica, Agrocybe aegerita, Crataegus laevigata, Satureja hortensis, Crocus sativus, Coccinia indica, Brugia malayi, Rubus spp., Silybum Marianum, Cannabis spp., Cannabis sativa, Hypericum perforatum, Rhus coriaria, Olea europaea, Cyclopia intermedia, Ginkgo biloba, Lentinus lepideus, Pseudomonas putida, 30 Sargassum micracanthum, Pinus radiata, Pinus sp., Phaseolus mungo, Cicer arietinum, Vigna 35

sinensis, Phaseolus aureus, Dolichos lablab, Cajanus cajan, Vicia faba, Dolichos biflorus, Phaseolus lunatus, Phaseolus aconitifolius, Pisum sativum, Psophocarpus tetragonolobus, Arachis hypoagea, Brassica spp., Brassica campestris, Brassica napus, Valeriana officinalis, Echinacea purpurea, Echinacea pallida, Echinacea angustifolia, Glcyrrhiza glabra, Seronea repens, Vaccinium macrocarpon, 5 Tancetum parthenium, Tancetum parthenium, Vaccinium macrocarpon, cereales, frutales de hueso, bayas silvestres, legumbres, té verde, té negro y microorganismos productores de ácidos grasos de cadena larga insaturados.

39.- Proceso de microencapsulación de materiales biológicamente activos de acuerdo con cualquier combinación adecuada de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque al menos uno de los materiales biológicamente activos presentes en la formulación consiste en bacterias probióticas.

40.- Proceso de microencapsulación de materiales biológicamente activos de acuerdo con cualquier combinación apropiada de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque al menos uno de los materiales biológicamente activos presentes en la formulación consiste en bacterias probióticas, opcionalmente bacterias ácido-lácticas y más preferiblemente elegidos entre el grupo de: Lactobacillus casei, L. acidophilus, L. rhamnosus, L. paracasei, L. gasseri, L. fermentum, L. plantarum, L. salivarius, L. crispatus, L. bulgaricus, L. fermentum, L. reuteri, Bifidobacterium infantis, B. bifidum, Streptococcus thermophilus, S. bovis, Enterococcus durans, E. faecalis, E. Gallinarum, Escherichia coli, 15 Propionibacterium freudenreichii, o bacterias u hongos o levaduras modificadas genéticamente en las que se han insertado genes propios beneficiosos de las bacterias probióticas.

41.- Proceso de microencapsulación de materiales biológicamente activos de acuerdo con cualquier combinación apropiada de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque al menos uno de los materiales biológicamente activos presentes en la formulación consiste en levaduras probióticas, preferiblemente elegidas entre el grupo de: Saccharomyces cerevisiae, Kluyveromyces marxianus, Rhodotorula rubra, Sporobolomyces puniceus, Aureobasidium pullulans, Leucosporidium scotti.

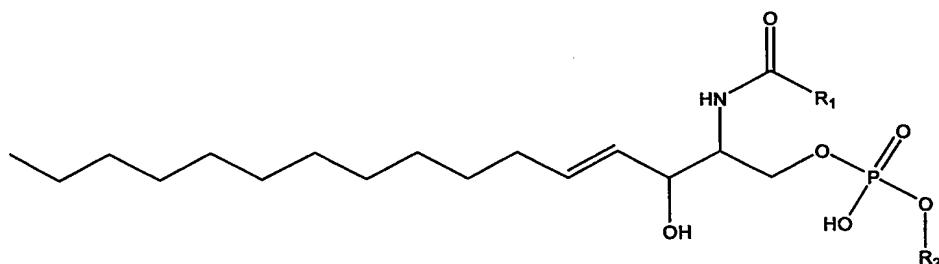
42.- Proceso de microencapsulación de materiales biológicamente activos de acuerdo con cualquier combinación apropiada de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque al menos uno de los materiales biológicamente activos presentes en la formulación consiste en hongos probióticos, preferiblemente aquellos hongos presentes en, o coincidentes con, o provenientes de, quesos.

30 43.- Proceso de microencapsulación de materiales biológicamente activos de acuerdo con cualquier combinación apropiada de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque al menos uno de los

41

compuestos activos se elige entre el grupo de compuestos que corresponden a las siguientes estructuras moleculares (A) y (B), en todas sus variantes estereoisoméricas, y/o isoméricas:

Compuesto(s) A



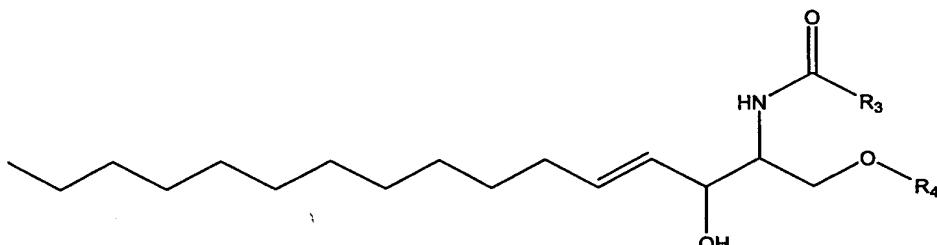
5

en donde,

R₁ es un éster de un ácido graso omega-3 ó de un ácido graso omega-6

R₂ es un éster de un ácido graso omega-3 ó de un ácido graso omega-6

10 Compuesto(s) B



en donde,

R₃ es un éster de un ácido graso omega-3 ó de un ácido graso omega-6 ó de un ácido graso w-

15 9

R₄ es un éster de un ácido graso omega-3 ó de un ácido graso omega-6 ó de un ácido graso w-9 ó de un oligosacárido unido covalentemente.

44.- Proceso de microencapsulación de materiales biológicamente activos de acuerdo con cualquier combinación apropiada de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque al menos uno de los materiales biológicamente activos presentes en la formulación consiste preferiblemente en, al menos, un ácido graso de cadena larga (al menos 6 carbonos) insaturado, en cualquier configuración isomérica y/o estereoquímica, así como derivados de él (los) mismo(s) -preferiblemente ésteres, éteres, glicéridos, fosfolípidos, esfingolípidos y más con mayor preferencia, diglicéridos, triglicéridos, fosfolípidos, compuestos (A) y/o (B)- estereadiónico, eicosapentaenoico, docosahexaenoico, docosapentaenoico, linoleico -y ácidos linoleicos conjugados-, linolénico, gamma-linolénico, alfa-

linoléico, dihomogamma-linolénico, araquidónico, oleico, siendo la proporción de cada compuesto elegida de acuerdo con las autoridades sanitarias o científicas o médicas bien reconocidas.

45.- Proceso de microencapsulación de materiales biológicamente activos de acuerdo con cualquier combinación apropiada de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque los ácidos grasos se eligen preferiblemente del grupo de ácidos: oleico, estereadiónico, eicosapentaenoico, docosahexaenoico, docosapentaenoico, linoleico, linoleicos conjugados, linolénico, gamma-linolénico, alfa-linolénico, dihomogamma-linolénico, araquidónico.

10 46.- Proceso de microencapsulación de materiales biológicamente activos de acuerdo con cualquier combinación apropiada de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque los ácidos grasos de cadena larga (al menos 6 carbonos) insaturados están preferiblemente conjugados, manteniendo o no manteniendo intactas todas o parte de las insaturaciones, con glicerídos -mas con mayor preferencia, ésteres diglicéridos y ésteres triglicéridos-; fosfolípidos; esfingolípidos; mielina; aminas; amidas; 15 éteres; azúcares, oligosacáridos, polisacáridos; heterociclos nitrogenados, fosforados, oxigenados, sulfurados; anillos aromáticos sustituidos.

20 47.- Proceso de microencapsulación de materiales biológicamente activos de acuerdo con cualquier combinación apropiada de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque los ácidos grasos de cadena larga (al menos 6 carbonos) son elegidos por sus virtudes medicinales para humanos o para el resto de animales.

25 48.- Proceso de microencapsulación de materiales biológicamente activos de acuerdo con cualquier combinación apropiada de las reivindicaciones precedentes caracterizado porque los ácidos grasos insaturados de cadena larga (de más de 6 carbonos) provienen de fuentes naturales, o de organismos genéticamente modificados de las siguientes fuentes naturales, preferiblemente de:

- a. origen vegetal: con mayor preferencia de las familias: Boraginaceae, en especial (*Borago* spp. y en especial *Borago officinalis*); Linaceae (*Linum usitatissimum*, *Linum arvense*, *Linum sativum*); Onagraceae (*Oenothera biennis*); Grossulariaceae (*Ribes nigrum*), Zea Mais, *Gossypium hirsutum*, *Carthamus tinctorius*, *Glycine max*.
- b. algas, con mayor preferencia de las familias: Gracilariceae (*Gracilaria* spp); Gigartinaceae (*Iridaea* spp.); Kallymeniaceae (*Callophyllis variegata*); Durvillaceae (*Durvillaea antartica*); Solieriaceae (*Euchema cottonii*); Gelidiaceae (*Gelidium* spp); Losoniaceae (*Lesonia nigrescens*); Gigantinaceae (*Gigartina* spp.); Lessoniaceae (*Macrocystis* spp.); Bangiaceae (*Porphyra* spp.) y *Cryptothecodium* spp.

c. origen animal, generalmente de aceites de pescado, con mayor preferencia de las familias –entre paréntesis, géneros y/o especies especialmente preferidas): Engaulidae (*Lycengraulis olidus*); Clupeidae (*Sardina pilchardus*); Scomberesocidae (*Scomberesox saurus scombroides*); Berycidae (*Beryx splendens*); Engraulidae (*Engraulis ringens*); Ophichthyidae (*Ophichthus spp.*); Serranidae (*Hemilutjanus macrophthalmus*); Scombridae (*Thunnus spp.*, en especial, *Thunnus albacares*, *Thunnus alalunga*, *Thunnus obesus*); Sciaenidae (*Cynoscion analis*); Carcharhinidae (*Prionace glauca*); Normanichthyidae (*Normanichthys crockeri*); Percichthyidae (*Polyprion oxygeneios*); Nototheniidae (*Dissostichus eleginoides*); Apogonidae (*Epigonus crassicaudus*); Branchiostegidae (*Prolatilus jugularis*); Scombridae (*Thunnus spp.*, *Thunnus albacares*, *Thunnus alalunga*, *Thunnus obesus*, *Sarda spp.*, *Sarda chiliensis*, *Scomber japonicus peruanus*), Sciaenidae (*Cynoscion analis*), Carcharhinidae, Normanichthyidae (*Normanichthys crockeri*); Percichthyidae (*Polyprion oxygeneios*); Nototheniidae (Bacalao de profundidad); Apogonidae (*Epigonus crassicaudus*); Branchiostegidae (*Prolatilus jugularis*); Cheilodactylidae (*Cheilodactylus gayi*); Gadidae (*Salilotia australis*); Pomadasytidae; Scorpaeidae; Serranidae; Cyprinidae; Monacanthidae; Centrolophidae; Ophidiidae; Scorpaeidae; Coryphaenidae; Channichthyidae; Sciaenidae; Aplodactylidae; Carangidae (*Trachurus symmetricus murphyi*); Bothidae (*Paralichthys microps*); Mugilidae; Clupeidae; Priacanthidae; Merlucciidae (*Merluccius gayi gayi*, *Merluccius australis*); Macruronidae (*Macruronus magellanicus*); Gadidae (*Micromesistius australis*); Girellidae; Trachichthyidae; Carangidae; Kyphosidae; Callorhynchidae; Labridae; Macrouridae; Atherinidae; Gobiesocidae; Alopiidae; Galaxiidae; Rajidae; Bramidae; Carangidae; Nototheniidae; Scianidae; Mugiloididae; Salmonidae (*Salmo spp.*, *Salmo salar*, *Oncorhynchus spp.*, *Oncorhynchus kisutch*, *Oncorhynchus mykiss*, *Oncorhynchus tshawytscha*); Clupeidae (*Sardinops spp.*, *Sardinops sagax*, *Clupea bentincki*); Pomadasytidae; Gempylidae; Lamnidae (*Isurus spp.*, *Isurus oxyrinchus*); Triakidae; Clinidae; Scophthalmidae; Labridae.

- De especial preferencia son las especies Atlantic mackerel, *Engraulis encrasicholus*, *Pomatomus saltatrix*, *Sarda sarda*, *Sardina pilchardus*, *Brevoortia tyrannus*, *Brevoortia patronus*, *Chloroscombrus chrysurus*, *Auxis thazard*, *Scomber scombrus*, *Scomber japonicus*, *Alosa aestivalis*, *Clupea harengus*, *Etrumeus teres*, *Argentina silus*, *Ictalurus punctatus*.

d. de origen microbiano, con mayor preferencia: *Saccharomices cerevisiae*, *Escherichia coli*, *Schizochytrium spp.*, *Thraustochytrium aureum*, *Thraustochytrium roseum*, *Thraustochytrium striatum*, *Mortiriella spp.*, *Phytium spp.*, *Aspergillus spp.* *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus sydowi*, *Fusarium spp.*, *Fusarium equiseti*, *Fusarium oxysporum*

5

49.- Proceso de microencapsulación de materiales biológicamente activos de acuerdo con cualquier combinación apropiada de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque los ácidos grasos insaturados omega-3 y/o omega-6 y/o omega-9 que se incorporan a la formulación referida en la 10 reivindicación 1 ó 2, proceden de productos comerciales destinados a ser incorporados en alimentos, basados en aceites de pescado o de plantas o de origen microbiano o sus mezclas.

15

50.- Proceso de microencapsulación de materiales biológicamente activos de acuerdo con cualquier combinación apropiada de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque se combinan compuestos omega-3, omega-6, omega-9, opcionalmente esfingolípidos (preferiblemente cerebrósidos) para mejorar el desarrollo o mantenimiento o recuperación del cortex cerebral.

20

51.- Formulación consistente en una suspensión de microcápsulas producidas de acuerdo con cualquier combinación apropiada de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque contiene como compuesto activo, o como un compuesto activo adicional, ácido araquidónico, ácido docosahexenoico, ácido eicosapentenoico, ácido esteradiónico, ácido alfa-linolénico, ácido dihomogamma-linolénico, ácido oleico, ácido linolénico, en todas sus configuraciones estereoquímicas y/o isoméricas.

25

52.- Formulación microencapsulada destinada a incrementar el desarrollo neuronal, en especial del cerebro y más especialmente en fetos, recién nacidos, lactantes y niños caracterizada porque al menos existe un compuesto caracterizado por las formulas B y/o A.

30

53.- Formulación microencapsulada destinada a incrementar la inteligencia potencial en fetos y bebés lactantes de leche materna –mediante el consumo materno con un vehículo alimentario apropiado en el que se añade la formulación microencapsulada-, en formulaciones de leche para lactantes y en niños, de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque contiene ácidos grasos omega-3 y omega-6 en una proporción entre 0.5 y 10.0, preferiblemente entre 1.4 y 5.7 y además contiene cerebrósidos en un porcentaje entre el 0,005% y 1% o/y opcionalmente compuestos A y/o B, también opcionalmente ácidos grasos w-9.

35

54.- Formulación microencapsulada para su empleo en fórmulas infantiles, de acuerdo con las reivindicaciones 54, 55 y 56 caracterizada porque opcionalmente se prescinde de cualquier ácido graso

omega-6 e, independientemente, opcionalmente se añade ácido gamma-linolénico en una proporción del 1.25%.

55.- Formulación microencapsulada destinada a incrementar el desarrollo del córtex cerebral y la inteligencia, caracterizada porque contiene ácidos grasos omega-3 y omega-6 en una proporción entre 0.5 y 10.0, preferiblemente entre 1.4 y 5.7 y además contiene cerebrósidos en un porcentaje entre el 0,005% y 1% y opcionalmente compuestos A y/o B.

56.- Bebida refrescante conteniendo una formulación de microcápsulas, producida de acuerdo con cualquier combinación apropiada de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque dicha bebida contiene microcápsulas, y estas a su vez contienen en su fase aceite ácidos omega-6 y/o omega-3, opcionalmente con antioxidantes añadidos en la fase discontinua acuosa de la microcápsula o en la fase continua hidrofóbica de la microcápsula o en ambas, y la bebida contiene aromas o extractos de: uva, piña y al menos algún cítrico, preferiblemente entre el grupo de tangerina, naranja, mandarina, limón, lima, y los ácidos grasos omega-3 y/o omega-6 permanecen estables en la bebida, una vez finalizado todo el proceso industrial (incluyendo procesos usuales de estabilización microbiológica como la pasteurización), al menos durante un mes (pérdida de omega-3 menor al 7 %).

57.- Microcápsulas formadas de acuerdo con cualquier combinación apropiada de las reivindicaciones precedentes, caracterizadas porque permanecen estables a pH superior a 3.5.

58.- Microcápsulas formadas de acuerdo con cualquier combinación apropiada de las reivindicaciones precedentes, caracterizadas porque la pared de las microcápsulas y la consiguiente liberación de su contenido ocurre rápidamente a pH inferior a 3.

59.- Microcápsulas formadas de acuerdo con el proceso descrito en la reivindicación 1, caracterizadas porque la pared de las microcápsulas y la consiguiente liberación de su contenido ocurre en condiciones del estómago humano por descenso de pH

25 60.- Microcápsulas formadas de acuerdo con el proceso descrito en la reivindicación 1, caracterizadas porque la pared de las microcápsulas y la consiguiente liberación de su contenido ocurre en condiciones del estómago humano por digestión enzimática.

30 61.- Microcápsulas formadas de acuerdo con el proceso descrito en la reivindicación 1, caracterizadas porque la pared de las microcápsulas y la consiguiente liberación de su contenido ocurre en condiciones del estómago de animales, siendo los materiales de la pared de la cápsula adecuadamente escogidos para el rango de pH del animal en cuestión o su capacidad de digestión por enzimas.

62.- Microcápsulas adecuadas para su ingestión, conteniendo ingredientes activos del tipo omega-3 y/o omega-6 y/o omega 9 y/o esfingolípidos, realizadas de acuerdo con el proceso descrito en cualquier combinación apropiada de las reivindicaciones precedentes, caracterizadas porque las microcápsulas se incluyen en una formulación infantil en una proporción de acuerdo con recomendaciones médicas 5 públicas, nacionales o internacionales, estabilizadas con vitamina E y/o vitamina C, así como derivados de ambas vitaminas (en especial aquellos derivados que inciden en la solubilidad de las mismas en aceite)

63.- Microcápsulas de acuerdo con cualquier combinación apropiada de las reivindicaciones precedentes, caracterizadas porque los ingredientes activos son hormonas.

10 64.- Microcápsulas de acuerdo con cualquier combinación apropiada de las reivindicaciones precedentes, caracterizadas porque los hidrocoloideos y coloides protectores son elegidos en función del rango de pH del estómago del animal que lo ingiere, entendiendo que los animales de un mismo género y especie tienen un mismo rango de pH en el estómago.

15 65.- Microcápsulas de acuerdo con cualquier combinación apropiada de las reivindicaciones precedentes, caracterizadas porque los hidrocoloideos y coloides protectores son elegidos en función del rango de pH del estómago del animal, incluyendo el hombre, que lo ingiere, entendiendo que los animales de un mismo género y especie tienen un mismo rango de pH en el estómago, liberándose pues al menos un ingrediente activo en el estómago.

20 66.- Microcápsulas de acuerdo con cualquier combinación apropiada de las reivindicaciones precedentes, caracterizadas porque se emplean en productos alimenticios ácidos, tales como yogures, zumos, bebidas refrescantes, etc.

67.- Microcápsulas de acuerdo con cualquier combinación apropiada de la reivindicaciones precedentes caracterizadas porque la ruptura de la pared de las microcápsulas sucede por el ataque de al menos un enzima, eventualmente activado por un determinado pH.

25 68.- Microcápsulas de acuerdo con cualquier combinación apropiada de las reivindicaciones precedentes caracterizadas porque la ruptura de la pared, total o parcial, se produce por enzimas, eventualmente por el pH, presente(s) en la cavidad bucal del animal, incluyendo el hombre, que las ingiere.

30 69.- Formulación de microcápsulas de acuerdo con cualquier combinación apropiada de la reivindicaciones precedentes caracterizada porque todos los ingredientes activos, y opcionalmente todos los componentes de la formulación, proceden de agricultura (término que incluye actividades agropecuarias y piscícolas) "biológica" y/o "ecológica".

70.- Formulación de microcápsulas de acuerdo con cualquier combinación apropiada de la reivindicaciones precedentes caracterizada porque se han empleado, para la obtención de ingredientes activos, organismos genéticamente modificados, variedades vegetales híbridas u obtenidas mediante selección humana, así como cultivos microbiológicos seleccionados mediante cualquier técnica.

5 71.- Microcápsulas de acuerdo con cualquier combinación apropiada de la reivindicaciones precedentes, caracterizadas porque se aplican a alimentos destinados a consumo animal, en especial en ganadería, (opcionalmente avicultura), piscicultura, cría de animales domésticos y mascotas.

10 72.- Microcápsulas de acuerdo con cualquier combinación adecuada de las reivindicaciones anteriores, caracterizadas porque se incluyen en formulaciones medicinales, sean en combinación con principios activos no presentes en las microcápsulas o siendo los ingredientes activos presentes en las microcápsulas o formulación de las microcápsulas los únicos ingredientes activos de la preparación medicinal, incluyendo bajo el término preparación medicinal también materiales de contraste en radiología, semillas para radioterapia oncológica, termoterapia o terapia por irradiación de luz de 15 cualquier longitud de onda.

20 73.- Microcápsulas de acuerdo con cualquier combinación adecuada de las reivindicaciones anteriores, caracterizadas porque se añaden a productos para-farmacéuticos de cualquier composición, estando presentes los ingredientes activos de las microcápsulas en cualquier porcentaje en el producto para-farmacéutico.

25 74.- Formulación alimentaria conteniendo microcápsulas creadas con materiales aptos para uso alimentario conteniendo ingredientes aceptables para uso alimentario, caracterizada porque se las microcápsulas se añaden a la formulación alimentaria (cualquier tipo de alimento o nutracéutico sólido o líquido) justo en el momento del consumo, por medio de una separación física de las microcápsulas y el resto del alimento.

30 75.- Formulación alimentaria conteniendo microcápsulas conteniendo ingredientes activos, caracterizada porque las microcápsulas se añaden a la formulación alimentaria (cualquier tipo de alimento o nutracéutico sólido o líquido) justo en el momento del consumo, por medio de una separación física -durante el almacenamiento del alimento- de las microcápsulas y el resto del alimento por una barrera o membrana; produciéndose una adición de las microcápsulas al alimento por rotura de la membrana que las separa del alimento, en el momento previo a su consumo o en un intervalo de tiempo prudencial para permitir una correcta dispersión o disolución de las microcápsulas en el alimento; en el caso de bebidas, dichas microcápsulas están preferiblemente encerradas en un receptáculo y son disueltas o dispersadas en la bebida mediante presión externa del mencionado 35

receptáculo y rotura de una membrana que las separa del resto del contenido de la bebida, preferiblemente dicho receptáculo presente en la tapa o chapa de la bebida.

76.- Microcápsulas producidas de acuerdo con las reivindicaciones precedentes, caracterizadas porque los materiales de la pared de las microcápsulas se disuelven o degradan o liberan los materiales activos cuando se encuentran en la boca del consumidor (sea humano u otro animal), siendo capaz de apreciar las cualidades organolépticas de al menos un material microencapsulado.

77.- Microcápsulas producidas de acuerdo con la reivindicación 53, caracterizadas porque al menos uno de los hidrocoloides presentes en la pared, o el único componente de la pared, es un hidrogel o un polímero altamente soluble y/o gelificable con la humedad presente en la boca del consumidor (sea humano u otro animal).

78.- Formulación de microcápsulas de acuerdo con cualquier combinación posible de las reivindicaciones anteriores caracterizada porque todos los materiales usados y presentes en la formulación final de microcápsulas son de uso alimentario.

79.- Formulación de microcápsulas de acuerdo con cualquier combinación posible de las reivindicaciones anteriores caracterizada porque todos los materiales usados y presentes en la formulación final de microcápsulas son de uso alimentario, dependiendo este último término de la legislación correspondiente a la región o país en donde se consume y/o fabrique dicha formulación de microcápsulas.

80.- Zumo conteniendo microcápsulas producidas de acuerdo con cualquier combinación adecuada de las reivindicaciones anteriores caracterizado porque

- 25 (a) las microcápsulas contienen ácidos omega-3 provenientes de una formulación comercial basada en aceite comestible de lino;
- (b) la fase aceite contiene el aceite de lino y un emulgente basado en compuestos de soja
- (c) la fase agua contiene una mezcla de diferentes subclases de hidrocoloides del tipo de los alginatos y/o goma arábica y/o kappa-carragenato y/o goma guar, además de un emulgente primario alimentario de HLB entre 10 y 14, y un modificador de viscosidad alimentario
- 30 (d) y el pH de la formulación de microcápsulas está en el rango de 3-6, el tamaño en el percentil 50 de las microcápsulas recién producidas está en el rango 1-10 µm.
- (e) el componente mayoritario del zumo es zumo de naranja.

35 81.- Zumo de acuerdo con la reivindicación 83 caracterizado porque las frutas originarias del zumo se eligen del grupo: cítricos, piña, uva.

82.- Zumo de acuerdo con las reivindicaciones 83 y 84 caracterizado porque contiene (todos los datos referidos a 150 mL de zumo) omega-3 en el rango 20-200 mg, omega-6 en el rango 10-100 mg, y w-9 en el rango 5-50 mg; con un ratio de omega-3 / omega-6 de alrededor de 3 / 1.

5 83.- Formulación consistente en una dispersión de microcápsulas de acuerdo con cualquier combinación adecuada de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque los ingredientes activos que son fácilmente oxidables, en especial los ácidos grasos insaturados, se protegen por medio de otros ingredientes activos que pueden ser añadidos con cierto grado de pureza, con estructuras químicas determinadas o bien ser extractos o zumos con propiedades antioxidantes, estando los antioxidantes, 10 independientemente de su lipofilicidad o hidrofilicidad, en la fase acuosa o en la fase aceite, preferiblemente en la fase en donde se encuentra el material fácilmente oxidable.

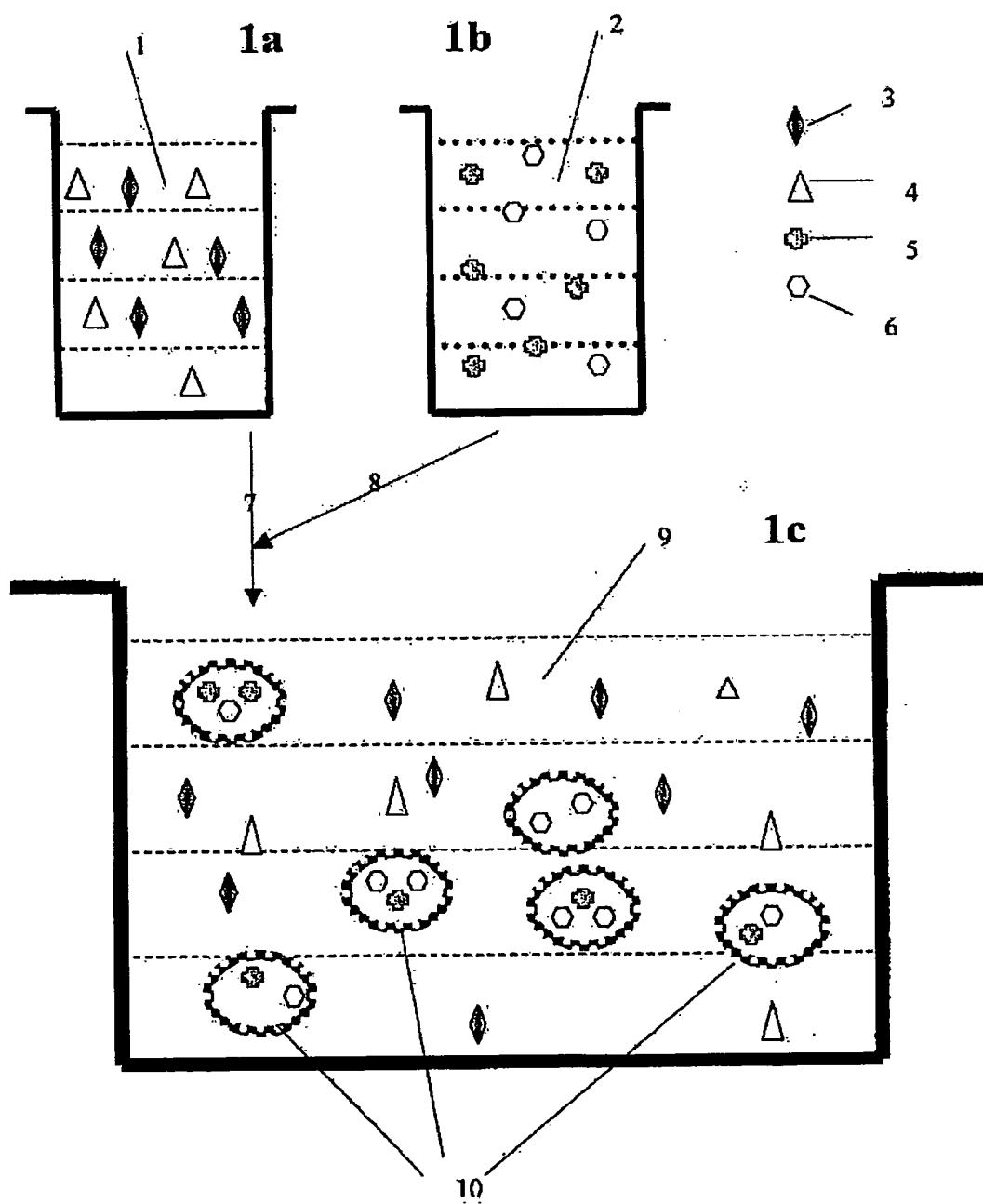
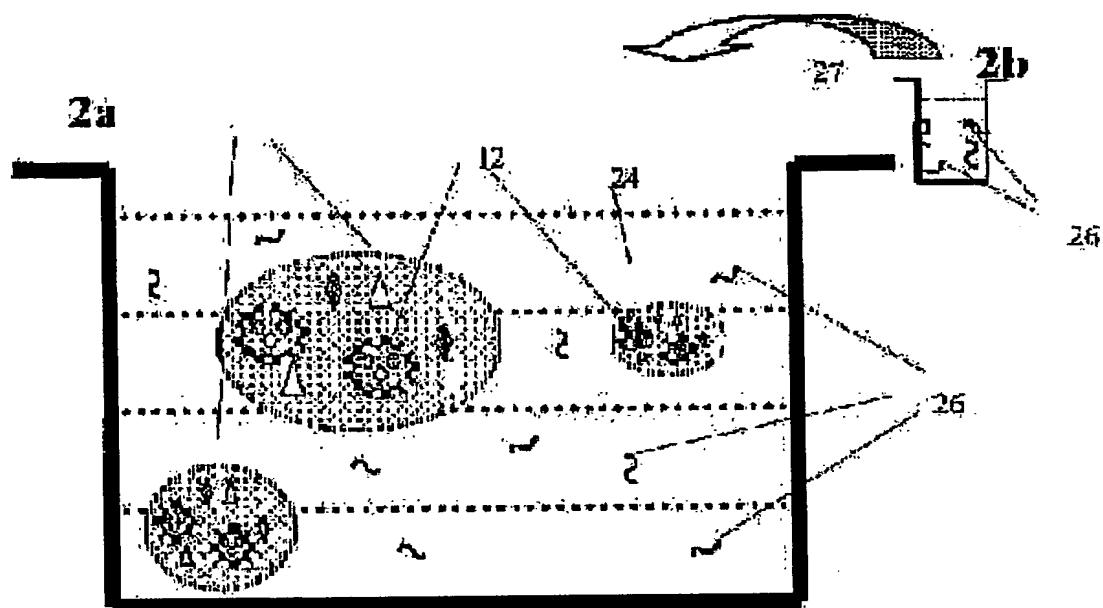
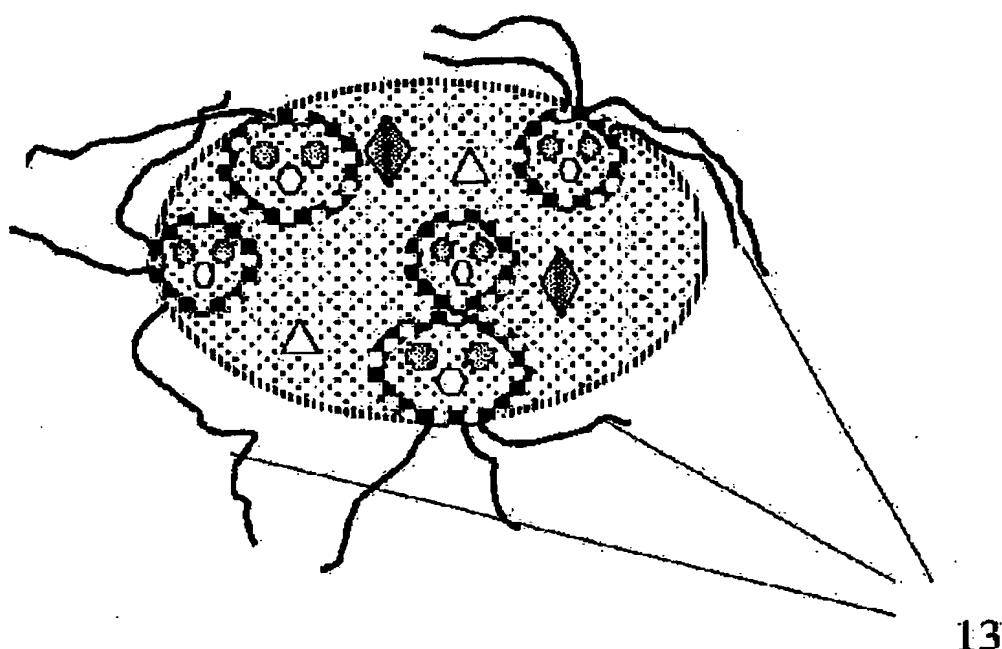
Fig. 1

Fig. 2

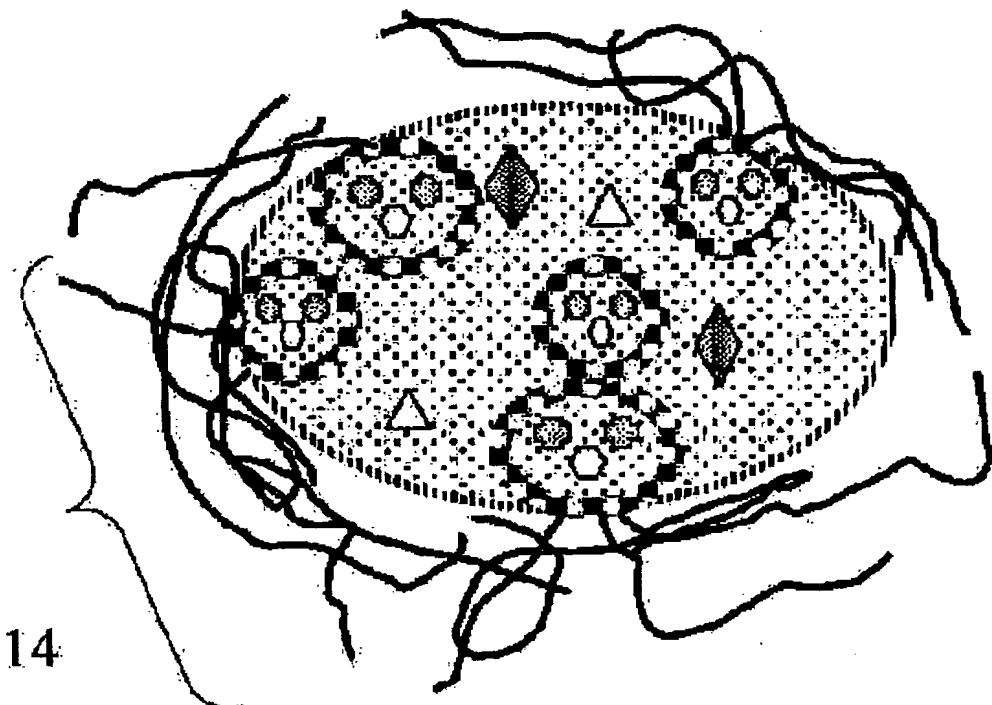
3/17

Fig. 3

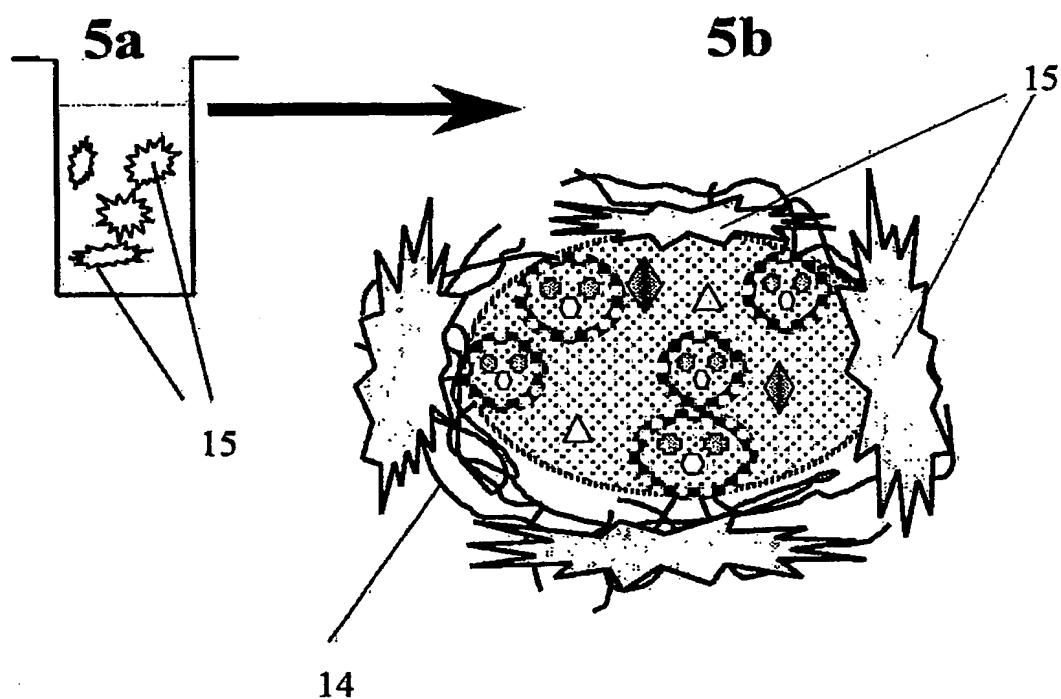
13

4/17

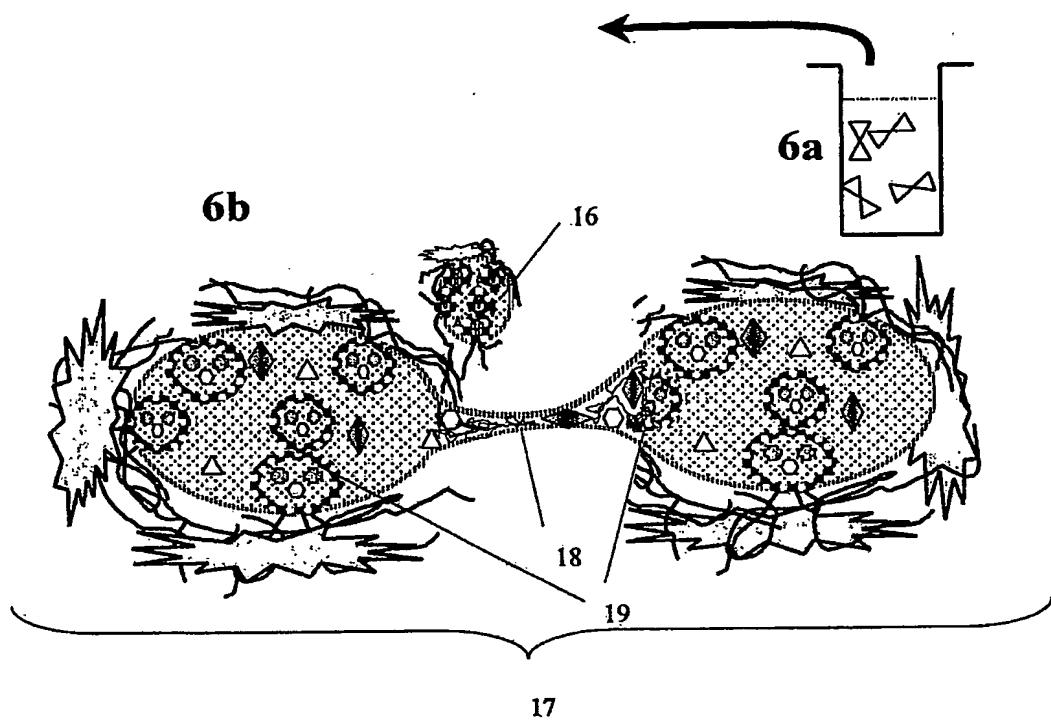
Fig.4



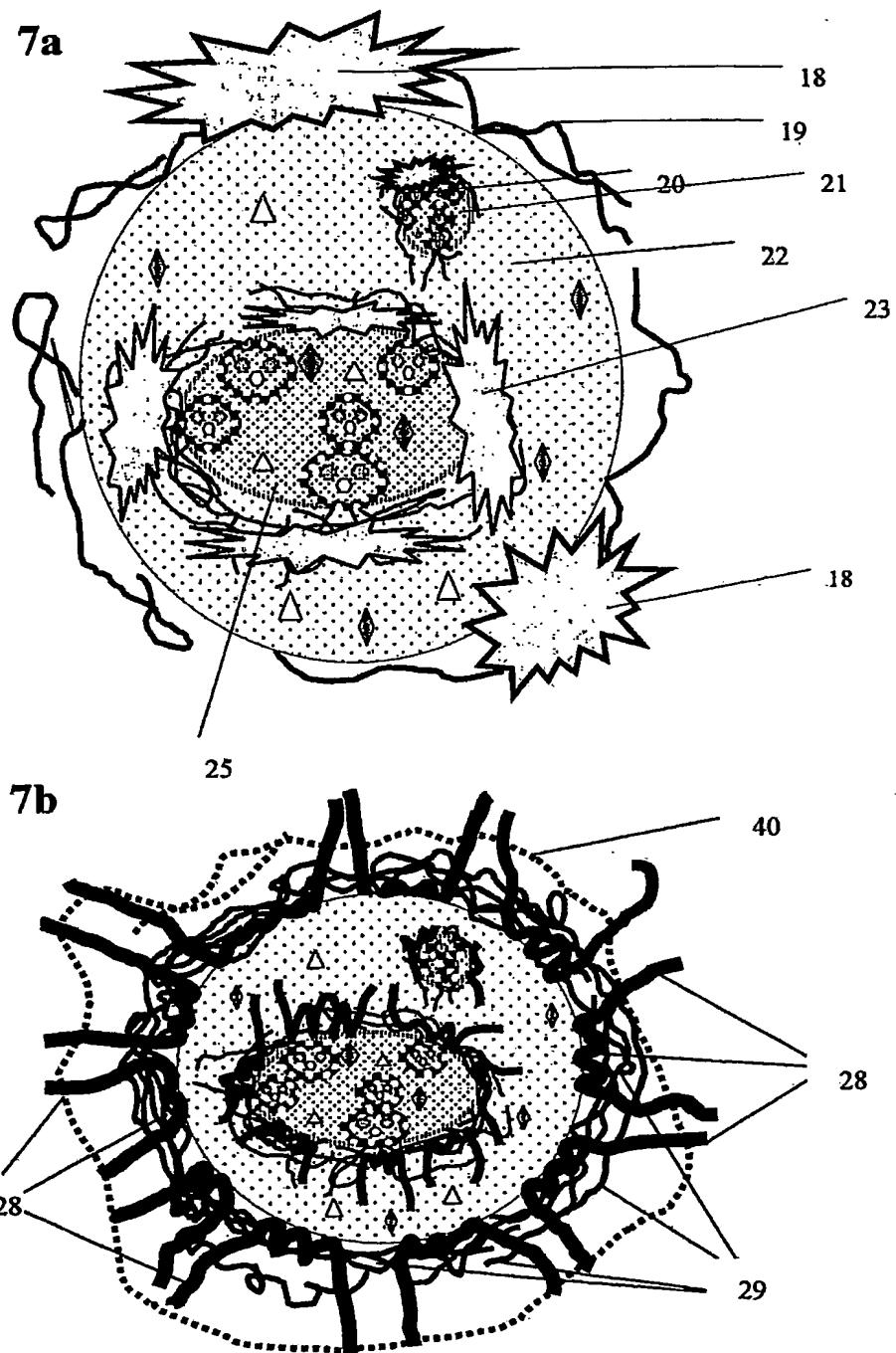
14

Fig. 5

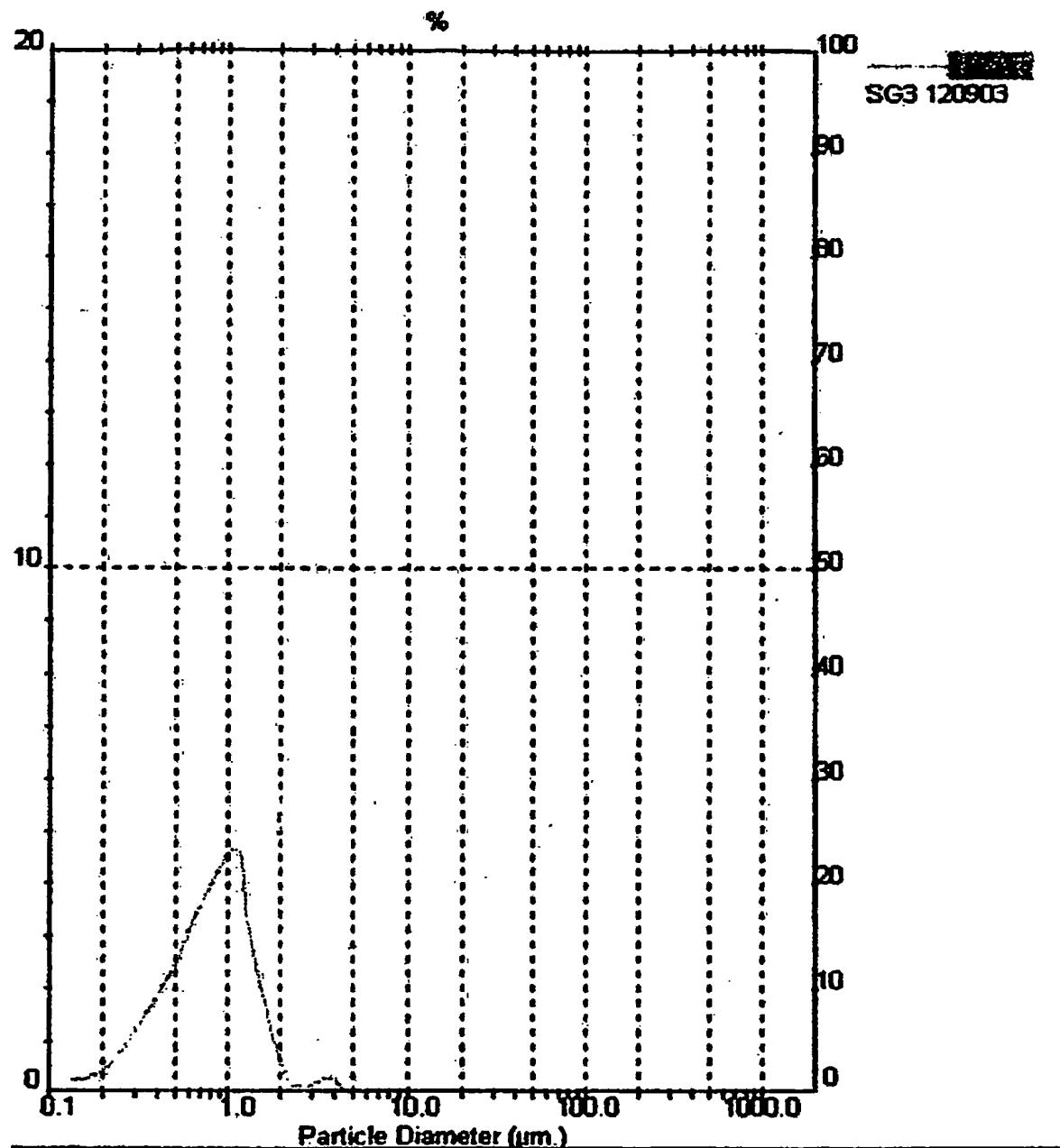
6/17

Fig.6

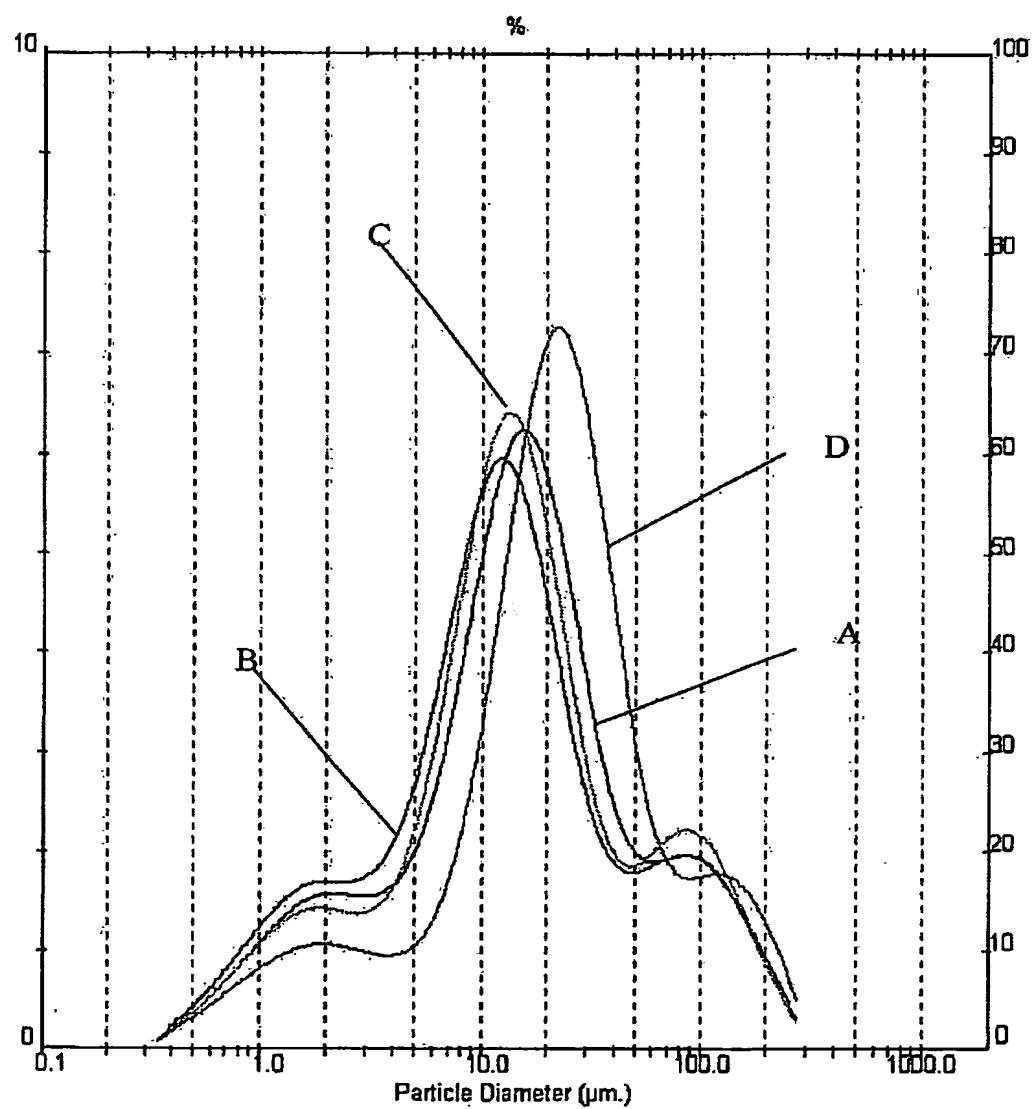
7/17

Fig. 7

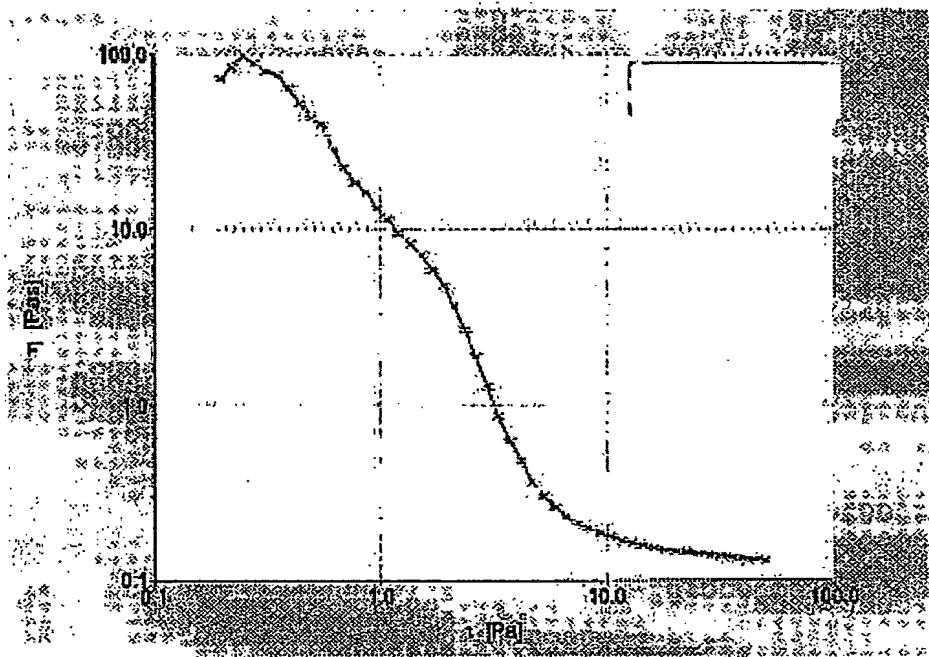
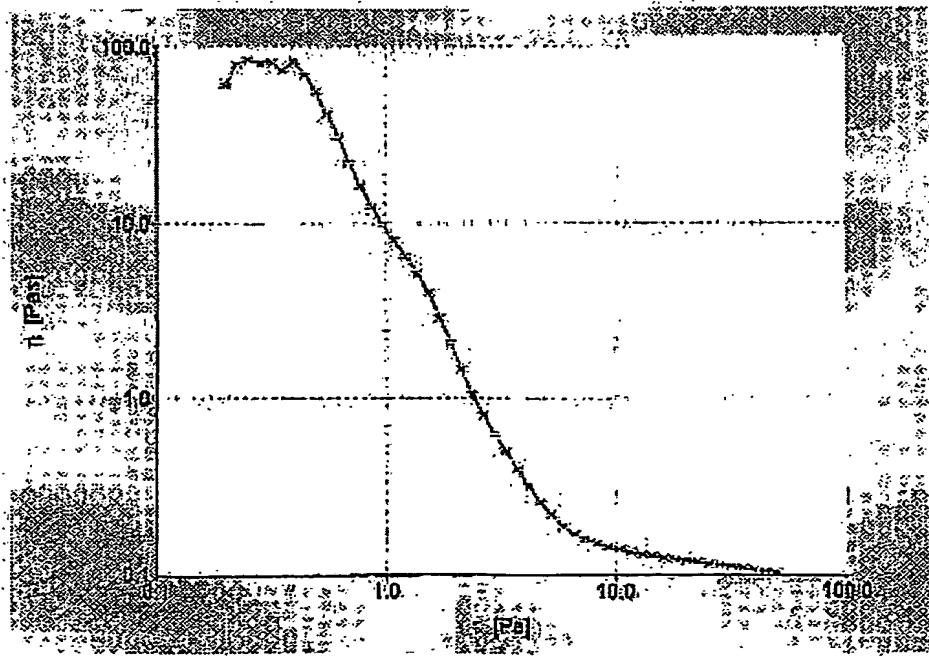
8/17

Fig.8

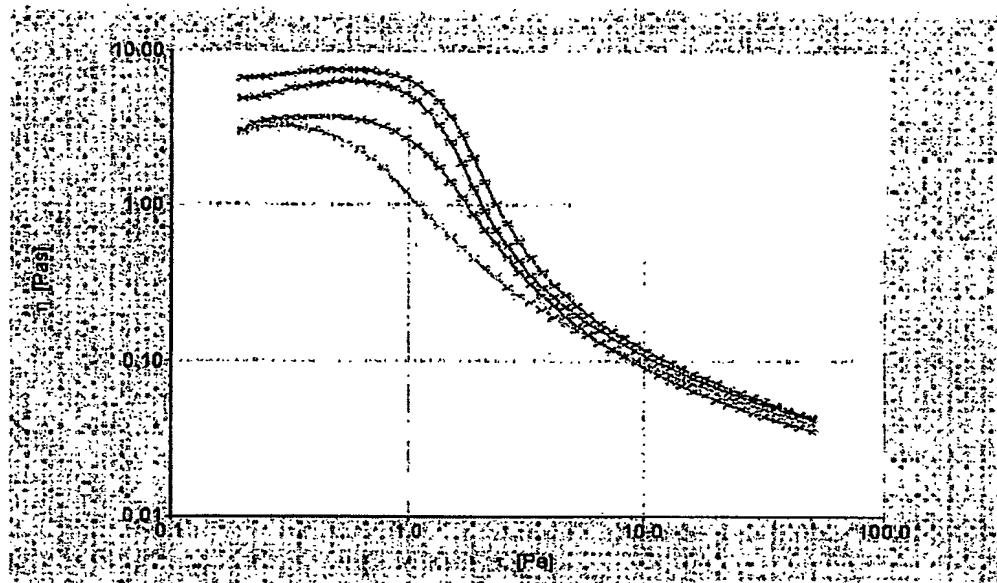
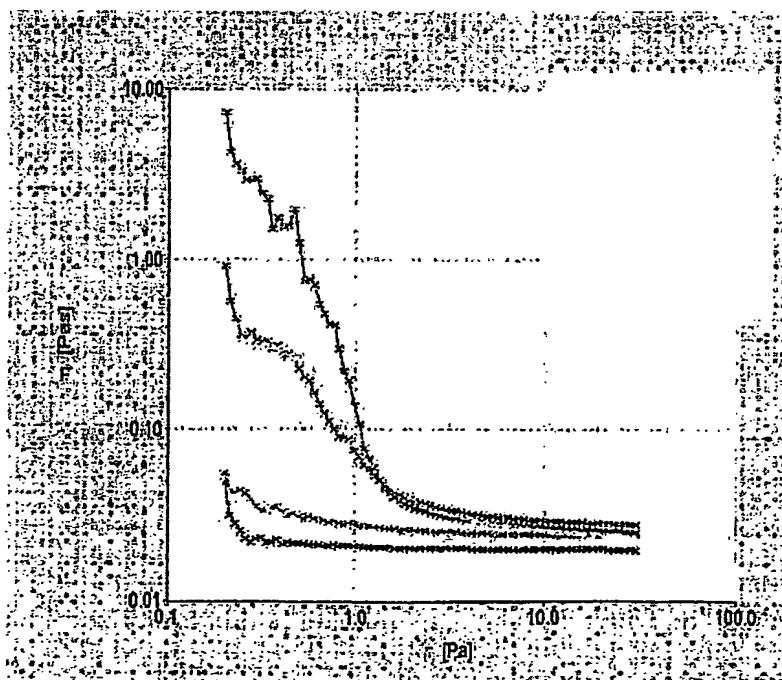
9/17

Fig. 9

10/17

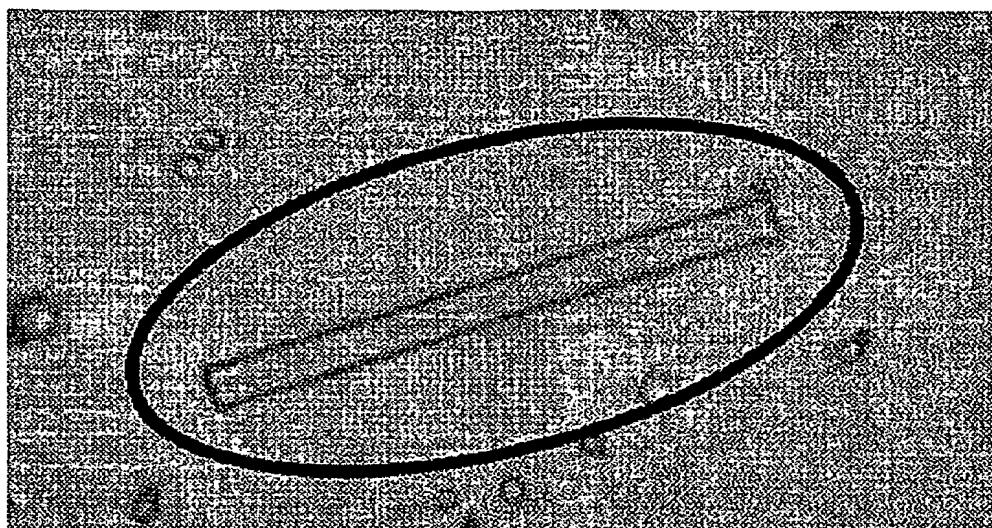
Fig. 10**Fig. 11**

11/17

Fig. 12**Fig. 13**

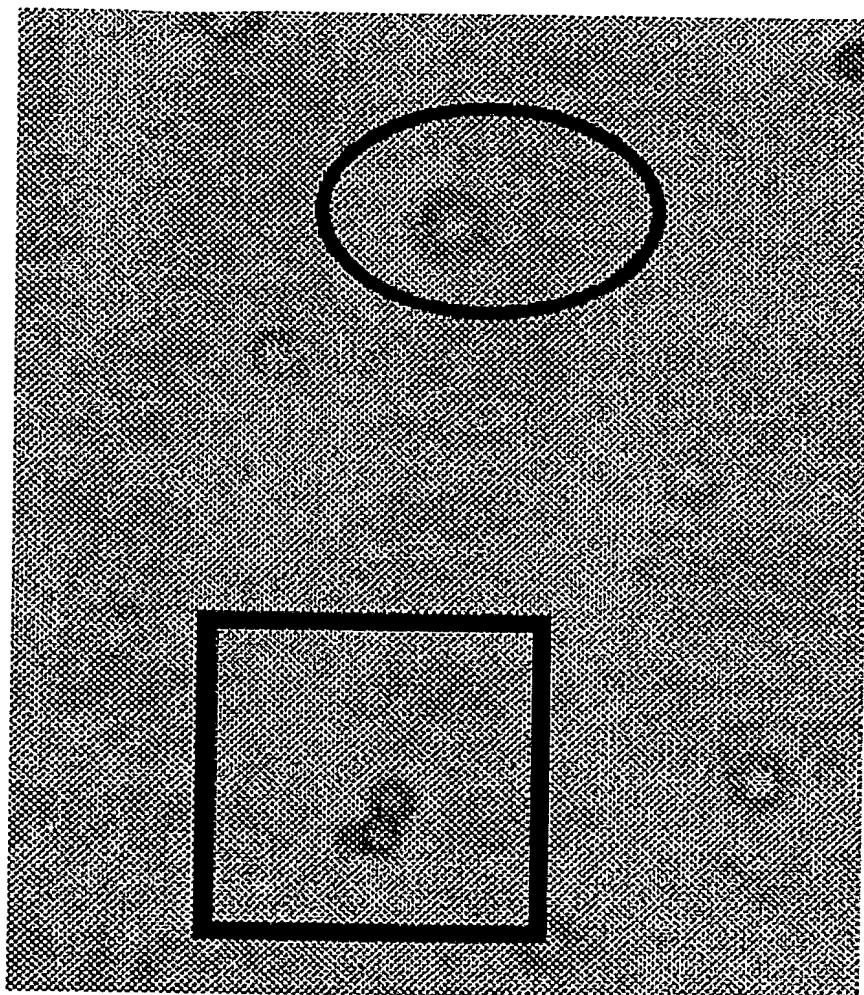
12/17

Fig.14



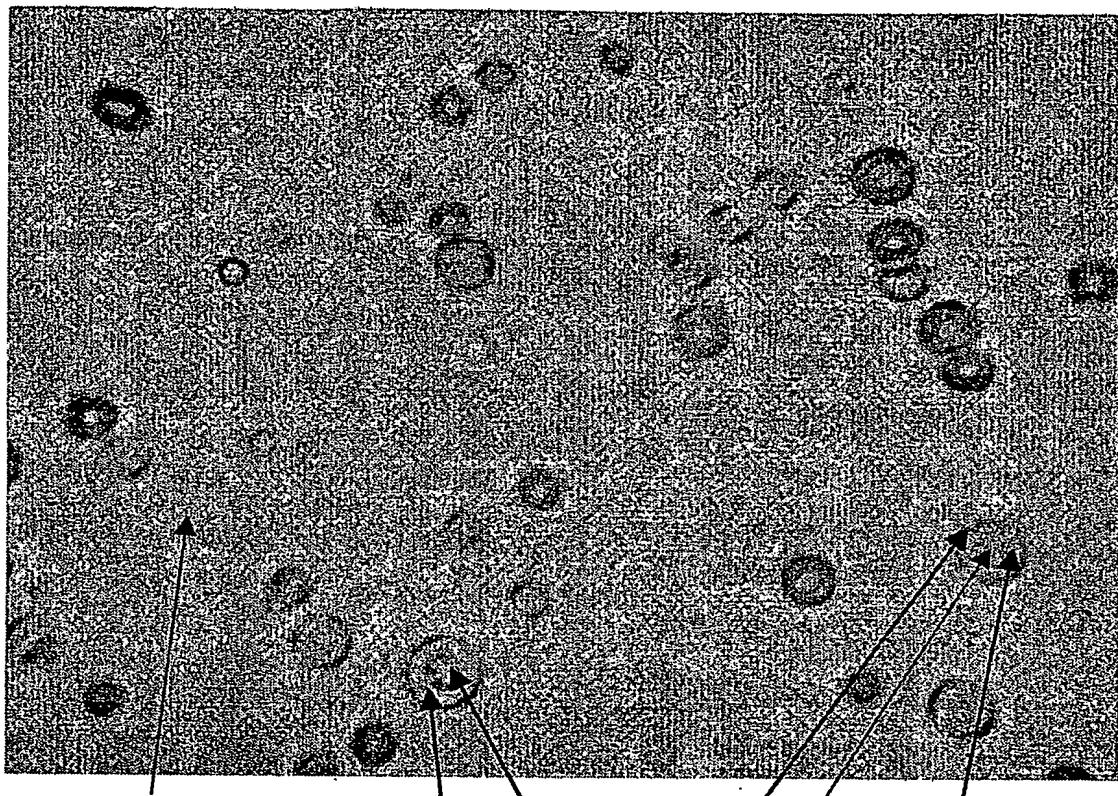
13/17

Fig. 15

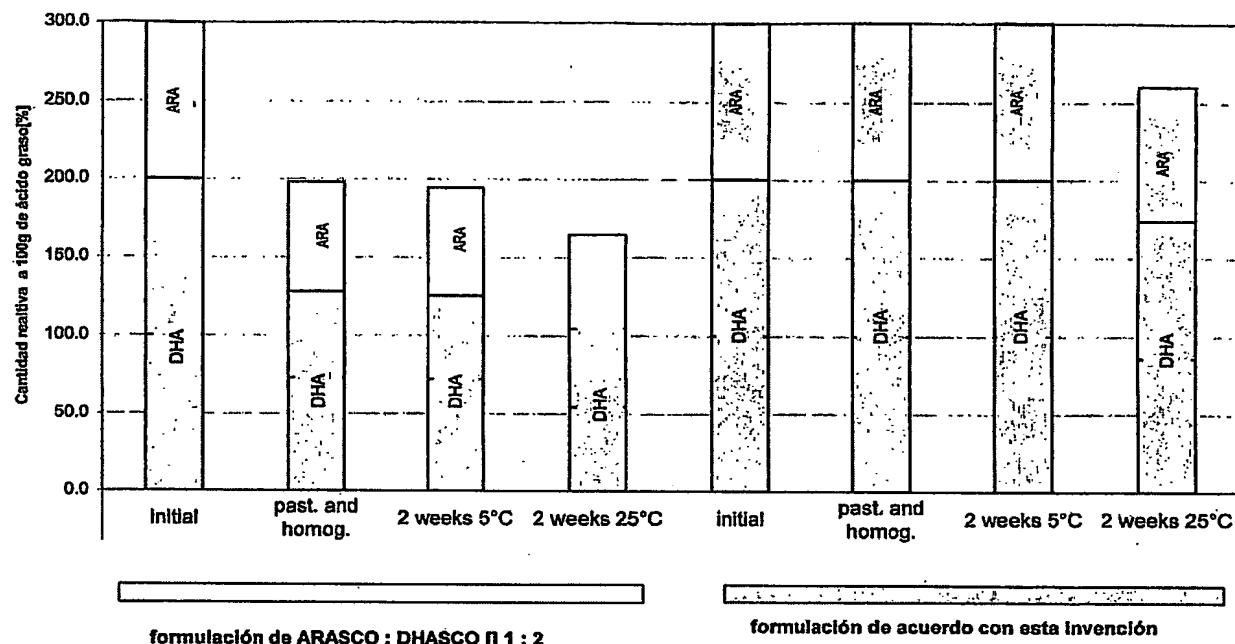


14/17

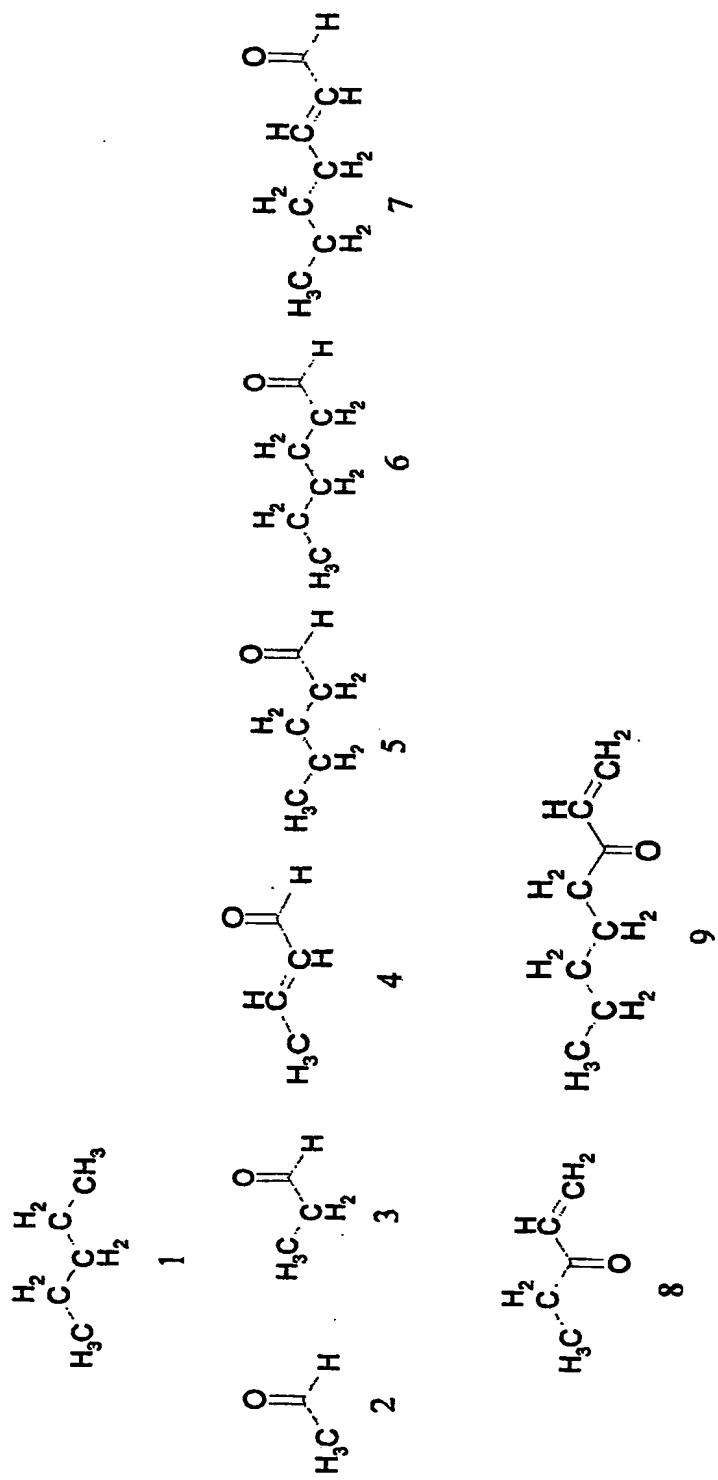
Fig. 16



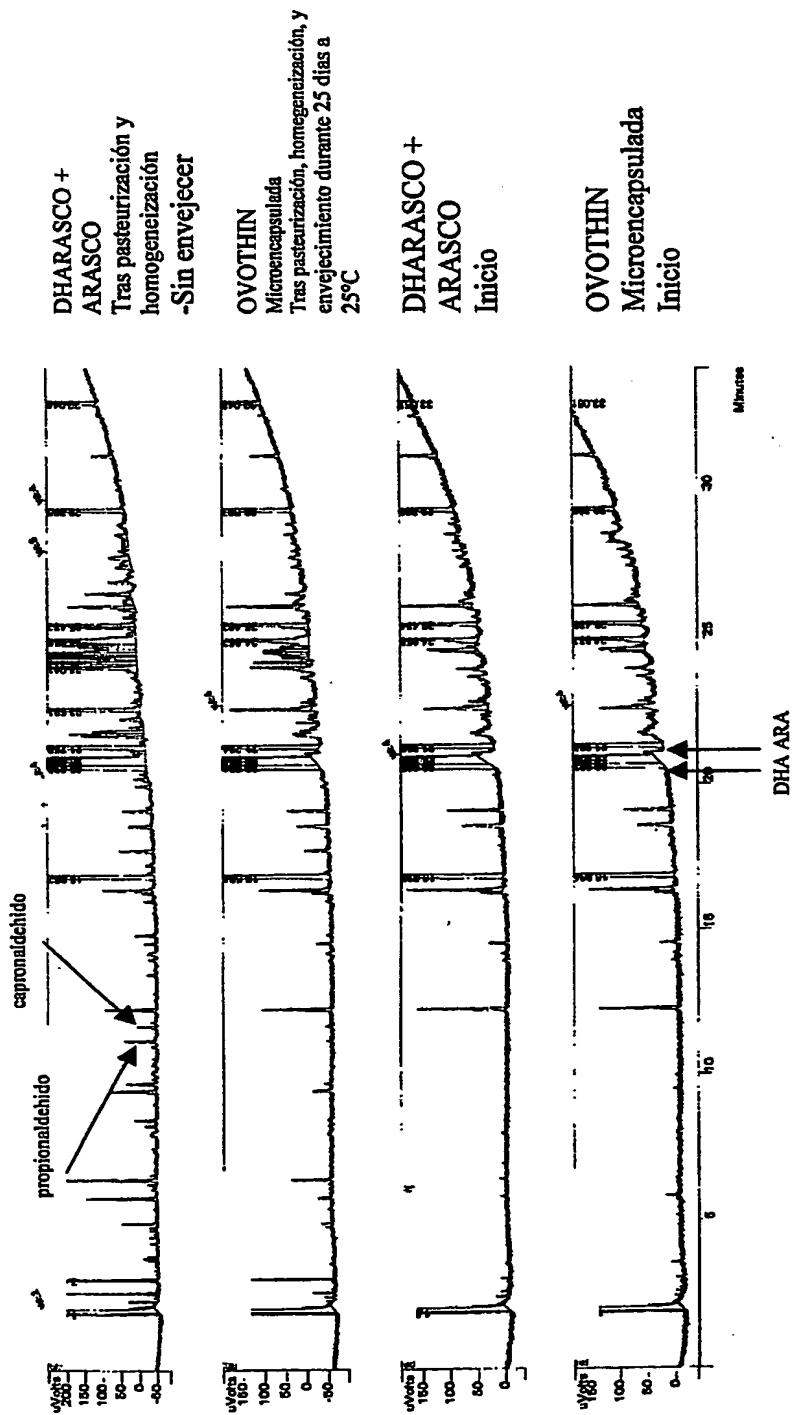
15/17

Fig.17

16/17

Fig.18

17/17

Fig. 19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 2004/000562

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC⁷ B01J13/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC⁷ B01J13/16, A23L1/30

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CIBEPAT,EPODOC

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4308165 A (ANTHONY E. VASSILIADES et al.) 29.12.1981 The whole document	1-83
A	US 3875074 A (ANTHONY E. VASSILIADES et al.) 01.04.1975 The whole document	1-83
A	EP 1344516 A1 (COGNISIS IBERIA SL) 17.09.2003 Abstract EPOC	1-83
A	ES 2066044 T3 (MILUPA AKTIENGESELLSCHAFT) 01.03.1995 The whole document	1-83

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 March 2005 (15/03/05)

Date of mailing of the international search report

5 April 2005 (05/04/05)

Name and mailing address of the ISA/
S.P.T.O
 C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.
 Nº de fax 34 91 3495304
 Facsimile No.

Authorized officer
M. Ybarra Fernández
 Telephone No. + 34 91 3495536

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No

PCT/ ES 2004/000562

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4308165 A	29.12.1981	DE 2310820 A1 JP 49000177 A JP 52013508 B JP 992604 C GB 1375142 A US 3875074 A BE 833192 A7	13.09.1973 05.01.1974 14.04.1977 15.04.1980 27.11.1974 01.04.1975 31.12.1975 31.12.1975 31.12.1975
US 3875074 A	01.04.1975	DE 2310820 A1 JP 49000177 A JP 52013508 B JP 992604 C GB 1375142 A BE 833192 A7 US 4308165 A	13.09.1973 05.01.1974 14.04.1977 15.04.1980 27.11.1974 31.12.1975 29.12.1981
EP 1344516 A1	17.09.2003	EP 20020005583 WO 03075861 A1	12.03.2002 18.09.2003
DE 3920679 A1	10.01.1991	EP 0404058 A2 EP 19900111558 DD 295304 A5 AT 113440 T DK 404058 T DE 59007602 D ES 2066044 T HK 1003775 A1	27.12.1990 19.06.1990 31.10.1991 15.11.1994 21.11.1994 08.12.1994 01.03.1995 06.11.1998

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/ ES 2004/000562

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP⁷ B01J13/16

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

CIP⁷ B01J13/16, A23L1/30

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

CIBEPAT, EPODOC

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	US 4308165 A (ANTHONY E. VASSILIADES et al.) 29.12.1981 Todo el documento	1-83
A	US 3875074 A (ANTHONY E. VASSILIADES et al.) 01.04.1975 Todo el documento	1-83
A	EP 1344516 A1 (COGNISIS IBERIA SL) 17.09.2003 Resumen EPOC	1-83
A	ES 2066044 T3 (MILUPA AKTIENGESELLSCHAFT) 01.03.1995 Todo el documento	1-83

En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T"	documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.		
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"X"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).		documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	"Y"	documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	"&"	

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

15.Marzo.2005 (15.03.2005)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

5 ABR 2005 - 5.04.2005

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M.

Funcionario autorizado

M. Ybarra Fernández

C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.

Nº de fax 34 91 3495304

Nº de teléfono + 34 91 3495536

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº

PCT/ ES 2004/000562

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 4308165 A	29.12.1981	DE 2310820 A1 JP 49000177 A JP 52013508 B JP 992604 C GB 1375142 A US 3875074 A BE 833192 A7	13.09.1973 05.01.1974 14.04.1977 15.04.1980 27.11.1974 01.04.1975 31.12.1975 31.12.1975 31.12.1975
US 3875074 A	01.04.1975	DE 2310820 A1 JP 49000177 A JP 52013508 B JP 992604 C GB 1375142 A BE 833192 A7 US 4308165 A	13.09.1973 05.01.1974 14.04.1977 15.04.1980 27.11.1974 31.12.1975 29.12.1981
EP 1344516 A1	17.09.2003	EP 20020005583 WO 03075861 A1	12.03.2002 18.09.2003
DE 3920679 A1	10.01.1991	EP 0404058 A2 EP 19900111558 DD 295304 A5 AT 113440 T DK 404058 T DE 59007602 D ES 2066044 T HK 1003775 A1	27.12.1990 19.06.1990 31.10.1991 15.11.1994 21.11.1994 08.12.1994 01.03.1995 06.11.1998

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.